```
DIALOG(R) File 351: Derwen
 (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.
 002008509
 WPI Acc No: 1978-21532A/197812
  1-Phenyl-aza-bicyclo-hexane derivs. - useful as analgesics, and their
  intermediates
 Patent Assignee: AMERICAN CYANAMID CO (AMCY
 Number of Countries: 017 Number of Patents: 033
Patent Family:
 Patent No
              Kind Date
                             Applicat No
                                           Kind
                                                  Date
                                                          Week
BE 858683
              A
                   19780314
                                                          197812 B
DE 2740562
              Α
                   19780323
                                                         197813
NL 7709691
              Α
                   19780317
                                                         197813
 SE 7710367
              A
                   19780410
                                                         197817
JP 53037656
              Α
                   19780406
                                                         197820
DK 7704075
              Α
                   19780501
                                                         197821
FR 2375212
               Α
                   19780825
US 4118393
              Α
                  19781003
                                                         197841
US 4118417
             A 19781003
                                                         197841
US 4131611
             A
                  19781226
                                                         197902
DD 133943
             A
                  19790131
                                                         197914
ZA 7704821
             Α
                  19790209
             A 19800401
                                                         197918
US 4196120
             A
US 4231935
                  19801104
                                                         198047
GB 1590901
             A
                  19810610
                                                         198124
GB 1590902
             Α
                  19810610
                                                         198124
GB 1590903
             A 19810610
                                                         198124
HU 19956
               T
                  19810528
                                                         198124
DK 8004384
            . A
                  19810720
                                                         198133
DK 8004385
              Α
                  19810720
                                                         198133
SU 786891
              Α
                  19801208
                                                         198135
AT 7706615
             A
                  19811015
                                                         198145
AT 8002882
             A
                  19811015
                                                         198145
CA 1124721
             Α
                  19820601
                                                         198225
SE 8203437
             A
                  19821011
                                                         198243
IL 52700
              A
                  19830515
CH 637929
              A
                  19830831
                                                         198338
             A
CH 637931
                  19830831
                                                         198338
JP 86029341
             B. 19860705
                                                         198631
JP 61171443
             A
                  19860802
                                                         198637
              В
SE 452610
                  19871207
                                                         198751
DE 2740562
              С
                  19890503
                                                         198918
NL 189041
              В
                  19920716 NL 779691
                                               19770902 199231
Priority Applications (No Type Date): US 77809341 A 19770623; US 76723402
  19760915; US 77809339 A 19770623; US 77809340 A 19770623
Patent Details:
Patent No Kind Lan Pg Main IPC
                                   Filing Notes
NL 189041
             В
                   17 C07D-209/94
Abstract (Basic): BE 858683 A /
       (A) Optically active aza-bicyclohexanes of formulae (I) their
   mirror images, racemates and pharmaceutically acceptable salts are
   new:- (where (a) X is H, linear 1-8C alkyl or or CnH2nR1. n is 1-3. R1
```

1/9/1

Other named cpds., of formula (I) are where (b) X is as above but R1 is mono- or bis-halophenyl or aminophenyl. Ring A is mono- or di-substd. by phenyl, halophenyl, 1-6C alkoxymethyl or 3-6C cycloalkyl and where (c) X is 3-6C cycloalkyl-methyl, 3-6C alkenyl or alkynyl. Ring a is mono- or di-substd. by halo, 1-6C linear alkyl, 1-6C alkoxy,

is phenyl or p-fluorobenzyol and ring A is opt. monoor di-substd. by halo, 1-5C alkyl (linear or branched once), 1-6C alkoxy, CF3, NO2, NH2

acetamido or OH.).

CF3, NO2, NH2, aceta or OH.

Another new optimity active aza-bicyclo hexane is of formula (d) (II) where X is as X in (a); and ring (A) is unsubstd. or substd. as in (c). R is H or 1-3C alkyl, >=1 of them being alkyl). (B) Also new are intermediates of formula (III); (IV), (V) and (VI) in optically active forms, and for (VI) their mirror images or racemates.

In (III), X is H or 1-8C alkyl and A is monosubstd. by 1-6C alkyl. In (IV), R'1 is H or 1-6C alkyl and A is as far (III). In (V), X2 is a labile electronegative gp. and A is monosubstd. by halo, 1-6C linear alkyl, 1-6C alkoxy, CF3, NO2, NH2, acetamido or OH. In (VI) one Q is oxo, the other is 2H; and A is unsubstd. or as far (I) (c).).

(I) and (IIe are analgesics generally given orally at unit doses at 50-250 mg. A specifically named cpd., is 1-(p-chlorophenyl)-3-aza-bi cyclo [3,1,0] - hexane hydrochloride.

Title Terms: PHENYL; AZA; BI; CYCLO; HEXANE; DERIVATIVE; USEFUL; ANALGESIC; INTERMEDIATE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-209/94

International Patent Class (Additional): A61K-031/40; C07B-057/00; C07C-021/24; C07C-039/24; C07C-043/21; C07C-061/35; C07C-143/68; C07D-221/22; C07D-471/08

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D04; B10-A09B; B10-B04A; B10-C02; B10-D03; B10-E02; B10-G02; B10-G03; B10-H01; B10-H02A; B10-H02B; B10-H02C; B10-H02D; B10-H02E; B10-H02F; B12-D01

Chemical Fragment Codes (M2):

- *01* M121 M111 M123 M113 M129 M119 M139 M149 M282 M283 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M332 M331 M321 M322 M320 M280 M342 M340 M344 M350 M370 M391 M392 D690 G100 M533 M532 M531 G621 G622 G623 G051 G699 G553 G541 G542 G543 G530 G050 G599 H141 H142 H143 J341 J342 H401 H441 H442 H443 H444 H341 H342 H343 H541 H542 H543 H581 H582 H583 H584 H589 H601 H608 H609 H685 H602 H603 H600 M640 M650 M511 M520 P411 M540 M541 M542 M710 M412 M902
- *02* H1 H2 M121 M111 M123 M113 M129 M119 M132 M139 M149 M282 M283 M210 M220 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M332 M331 M321 M322 M323 M280 M342 M340 M343 M344 M350 M380 M370 M391 M392 M393 D690 G221 G299 G100 G040 M150 M533 M532 M531 G621 G622 G623 G051 G699 G563 G553 G541 G542 G543 G530 G050 G599 H141 H161 H181 H142 H143 H201 J341 J342 H401 H441 H442 H443 H444 J581 H341 H342 H343 H541 H542 H543 H581 H582 H583 H584 H589 H601 H608 H609 H685 H602 H603 H600 H721 H730 H731 M640 M650 M511 M520 P411 M540 M541 M542 M710 M412 M902
- *03* J5 M123 M113 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M231 M232 M233 M240 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 D690 G100 M531 H212 H213 J522 M511 M520 M540 M710 M412 M902
- *04* J2 M123 M113 M282 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M531 G530 J251 J252 M510 M520 M541 M710 M414 M902
- *05* J1 M123 M113 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M320 M531 G530 J152 J153 M510 M520 M541 M710 M414 M902
- *06* K0 M123 M113 M282 M283 M210 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M332 M322 M323 M280 M342 M340 M344 M350 M370 M392 C316 M533 M531 G530 K442 K499 H141 J321 H401 H441 H341 H541 H543 H601 H609 H685 H602 H603 H600 M510 M520 M541 M710 M414 M902
- *07* H6 M123 M113 M210 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M332 M331 M322 M323 M280 M342 M340 M344 M350 M391 M392 M531 G530 H141 J341 H401 H441 H341 H541 H542 H543 H601 H608 H609 H685 H602 H603 H604 M510 M520 M541 M710 M414 M902
- *08* J5 M125 M115 M282 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M332 M331 M321 M322 M320 M280 M340 M344 M350 M391 M392 D690 G100 M531 H141 H142 H143 J341 J342 H401 H441 H442 H443 H444 J521 H341 H342 H343 H541 H542

H543 H601 H608 H6 685 H602 H603 H600 M511 M520

Ring Index Numbers: 00690

" _{NE} ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTARE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 358.683

Classif. Internat.: C 07 D / A 61 K

Mis an lecture le:

14 -03- 1978

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Yu la Convention d'Union pour la Projection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le

. 14 septembre 1977

15 h 2

ou Service de la Propriété industrielle;

ARRETE

Asialo 1. — Il est délivié à la Dis dite : AMERICAN CYANAMID COMPANY, Hayno, New Jersey, (Etaty-Unid 1'Amérique),

mapro per las Auragum Acatas Esagum & Erimallas,

na drawa dimension, para decision production or properties, and proparation,

qu'olle déclare avoir fait l'objet de domandes de brevet déposées aux Etaxs-Unis d'Amérique le 15 septembre 1976, nº 723 402 et le 23 juin 1977 cons les mºs 809.339, 809.340 et 809.341 au nom de W.J. Fanshawe, J.W. Epoteia, L.S. Crawley, C.M. Hofmann et S.R. Safir dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalisé, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exoctitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descripii) et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Brurelles, le 14 mars

*19*78.

PAR DELEGATION SPECIALE:

.

A. SCHURMANS

mpr. MINECOSEL 22F. 2.70



Case 25,239 B 70 101 MJM

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposés par la société dite :

AMERICAN CYANAMID COMPANY

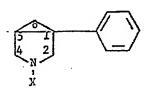
syame pour statete Amabiopole barronst et promisió de laur

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de quatre demandes de brevet déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 15 septembre 1976 sous le n° 723 402 et le 23 juin 1977 sous les n°s 809 339, 809 340 et 809 341 toutes aux noms de W.J. FANSHAWE, J.W. EPSTEIN, L.S. CRAWLEY, C.M. HOFMANN et S.R. SAFIR

La prisonte invention concerns des azabicyclohexanes et des procédés de leur préparation.

Le premier mode de réslisation de l'invention concerne des composés optiquement actifs de formule :



où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par des redicaux halogéno, alkyle à chaîne droite en C_1 - C_6 , alcoxy en C_1 - C_6 , briffiuorométhyle, mitro, amino, acétamido ou hydroxy; X représente un achae d'hydrogène, un radical alkyle à chaîne droite en C_1 - C_8 ou un fragment de fortulo $C_1E_{2n}A_{2n}$ où a est égal à 1, 2 ou 3, et R_1 représente un T distiphényle ou p-fluorobensoyle; leux mélinge racémique; leur distiphényle R_1 at leure cells uon toniques convenant en pharmacie.

persona paradar mode de villiastion de l'idvancion, en paritare tax composés loub le finagneme phinyle aux displicités par des le l'ann adirigant, abbret a anches appits un U₂-O₃, atomy à cartas croite su U₂-O₃, traditionomiables, altro, àmiso, accermido de hydroxy; et X a la mare diffinition que grécélement.

Un second and de richisation praised du premier node de challearion est constitué par les compasse où la fragment phény. Est non substitué ou monosubstitué par un radical halogéno, alkyla à chaîne droite en C_1 - C_5 , alcony en C_1 - C_6 , trifluoromáthyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy, et X a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du second mode de réalisation préféré est constitué par les composés où X représente un atoms d'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne droite en ${\rm C_1-C_8}$.

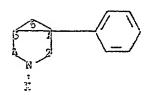
Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation particulièrement préféré est constitué par les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou mêta par un radicul alkyle à chaîne droite en C₁-C₆, halogéno ou trifluorométhyle ; et X a la même définition que précédemment.



Un dutre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent est constitué par les composés dont le fragment phényle est substitué en position mêta ou para par un radical méthyle, éthyle, chloro, fluoro, bromo ou trifluorométhyle; et X a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation préféré précédant consiste en les composés dont le fragment phényle a la même définition que précédemment ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

Le second mode de réalisation de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



We say this, that which is not mono- on districtive particular stables of sharple, halve the product is allower (C_1-C_5) with the or epolocity is an C_3-C_5 ; it copresents that the sharple of the product of the product of the same of the sharple of the same of the sharple of the same of the sharple of the same of the same

Un mode de réalisation préféré du second mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est disubstitué par un radical phényle, halogénophényle, alcoxy (C_1-C_6) méthyle ou cycloalkyle en C_3-C_6 ; et X a la même définition que précédemment.

. Un second mode de réalisation préféré du second mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical phényle, halogénophényle, alcoxy (C_1-C_6) méthyle et cycloalkyle en C_3-C_6 ; et X a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du second mode de réalisation consiste en les composés où X représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle à chaîne droite en ${\rm C_1-C_8}$.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation préféré précédent conciste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position pars ou méta par un redical phényle, halogénophényle ou alcoxy(C₁-C₆)méthyle; et X s la définition précédemment indiquée.

Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou méte par un radical phényle, monochlorophényle, dichlorophényle, méthoxyméthyle ou éthoxyméthyle; et X s la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation prácédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué estma précédemment indiqué ; et X représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

La troisième mode de réalisation des composés de l'invention constitue de les composés de l'invention



of the designation of the second of the sec

Un mode de réalisation préféré du troisième mode de réalisation consiste on les composés dont le fragment phényle est disubstitué par un radical halogéro, alkyle à chaîne droite en C₁-C₆, alcony en C₁-C₆, trifluoremethyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy ; et X a la nême définition que précédement.

Un second mode de réalisation préféré du troisième mode de réalisation consiste en Les composés nont le fragment phényle est non substitué ou monosubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en Ci-Ce, alcory en Ci-Ce, trifluoromethyle, nitre, amino, acétamido ou hydroxy; et X a la nème définition que précédement.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation préféré précédent comiste en les composés où à représente un radical cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle, cyclopentylméthyle, allyle, butényle, diméthylallyle ou propargyle.

Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position para ou méta par un radical alkyle à chaîne droite en C₁-C₆, halogéno ou trifluorcméthyle ; et X a la même définition que précédemment.

Un autre mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué en position méta ou para par un radical méthyle, éthyle, chloro, fluoro, bromo ou trifluorométhyle; et X a la même définition que précédemment.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation précédent consiste en les composés dont le fragment phényle est substitué owne précédement défini et 2 représente un radical cyclopropylméthyle, allyle ou propaggie.

Lo suprifica de réalisation des composés de l'éspeciales de décises de l'éspeciales de formule :

Figure 10 Programs phenylo and non-cuborateus ou mone- ou disubstitué par un radical halogène, alhyle à cheîne droite en C_1 - C_6 , alcoxy en C_1 - C_6 , trifluoro-mèthyle, mitre, amino, acétamide ou hydroxy; X représente un atome d'hydroxène, un radical alhyle à cheîne droite en C_1 - C_8 , cycloalkyl $(C_3$ - $C_6)$ -mèthyle, alcênyle en C_3 - C_6 , alcymyle en C_3 - C_6 , ou un fragment de formule C_1 - C_2 , où n'est égal à 1, 2 ou 3; et R_1 représente un radical phényle ou p-fluorobanzoyle; R représente un atome d'hydroxène ou un radical alkyle en C_1 - C_3 , sous réserve qu'au moins un des symboles R représente un radical alkyle en C_1 - C_3 ; leur mélonge racémique; leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenue en pharmacie.



Un mode de réalisation préféré du quatrième mode de réalisation consiste en les composés dont la fragment phényle est disubstitué par un radical halogéne, alkyle à chaîne droite en ${\rm C_1}$ ${\rm C_6}$, alcoxy en ${\rm C_1}$ - ${\rm C_6}$, trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido et hydroxy ; et R et X ont la même définition que précédemment.

Un second mode de réalisation préféré du quatrième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est non substitué ou monosubstitué par un radical halogéno, sikyle à chaîne droite en C_1 - C_6 , alcoxy en C_1 - C_5 , trifluoreméthyle, nitro, amino, acétamido et hydroxy; et R et X ont la même définition que précédemment.

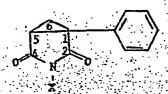
Un mode de réalisation particulièrement préféré du précédent mode de réalisation préféré consiste en les composés où X représente un atoms d'hydrogèns ou un radical alkyle à chaîne droite en C_1 - C_8 et R a le mbra définition que précédemment.

Un mode de réalisation préféré du mode de réalisation précédent consists un les composés dont le fragment phényle est substitué en partition mêts de part par un radicul alkylo à chuica droite en $C_1 - C_5$, habigains ou inflimatamithyle ; at 2 ac $\mathbb R$ can la définition précédement habigain.

Un more de vialination préféré du mode de réalisation président conmisse de les octobres dont le économis paényle est substitué de position par le vire par un maldrol méthyle, éthyle, chloro, fluoro, besmo su mailleureméthyle; Il o la même définition que précédemment et . R set memosubothèmi our l'atome de combone en position 2 ou 4.

Un mode de réalisation particulièrement préféré du mode de réalisation précédent consiste on les composés dont le fragment phényle est substitué comp précédentent diffini ; I représente un atome d'hydrogène ou un redical méthylo ; et R a la même définition que précédenment.

Le cinquième mede de réalisation de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



où le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en C1-C6; et X représente un atoms d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C8.

Un mode de réalisation préféré du cinquième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en ${\rm C_1-C_3}$; et X représente un stome d'hydrogène ou un radical alkyle en ${\rm C_1-C_3}$.

Un mode de réalisation particulièrement préféré consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué en position para par un radical méthyle ou éthyle; et X représente un atomé d'hydrogène ou un radical méthyle.

Le sixième mode de réalisation du procédé de l'invention consiste en des composés optiquement actifs de formule :

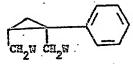
$$\bigcap_{\mathsf{Co_2^R_1}} \left\langle \mathsf{Co_2^R_1} \right\rangle$$

dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en c_1 - c_6 ; se c_1 -veprésente un atome d'hydrogène on un radical alkyle en c_1 - c_6 .

Un mode de réalisation préséré du sixième mode de réalication coralate en les composés dont le Engreunt phényle est monosubstitué par un mailont miliple en $C_1 \cdot C_3$; en Il représente un obtain d'hydrogène ou un mainuel minyle en $C_1 \cdot C_3$.

Un mode de réalisables particulibrament préféré consiste un les acapasés dont le fragment phésage est mondeubletique en position para per un saddoul méthyle ou éthyle; of I représente un aboxe d'hydrogène ou un madical méthyle.

Le paptième mode de minition de l'invention consiste en les composés optiquement actifs de formule :



dont le fragment phényle est monosubstitué par un radical halogéno, alkyle à chaîne droite en C_1 - C_6 , alcoxy en C_1 - C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy; et W représente un fragment labile électronégatif.

Un mode de réalisation préféré du septième mode de réalisation consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué comma précédemment défini ; et W représente un redicel méthanesulfonyle, toluènesulfonyle, chlorure, iodure ou bromure.



Un mode de réalisation particulièrement préféré consiste en les composés dont le fragment phényle est monosubstitué en position para par un radical méthyle, éthyle, chloro, fluoro, bromo ou trifluorométhyle; et % représente un radical méthonesulfonyle.

Les sels des composés peuvent être par exemple les chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, nitrate, phosphate, maléate, succinate et similaires.

On peut préparer les composés de l'invention selon la séquence réactionnelle suivante :

dens impendie R et II ont le mête définition que ci-dessus ; on dissout les presents de formée I dens un actionné tel que le benebet, le toluère, l'éther, le marie de production et de les déspit evec un agent démonstrat, del que l'hydrate de ordinn et de bis(mêthemy-2 éthemy)eluminium, le troperation désoulers de informée, le préférence 1: 2d à environ 80°C,

condition and duried in 1 d A in. On respectful to include reactionnel et on direct une bose force talks que l'hydronyde de potabolum. On concentre la concent a organique et on resuelle le provide per filtration.

On pout préparer les semposés (I) de répart selon :

où R at X ont la même définition que ci-dessus.

On chauffe les ingrédients réactionnels dans un solvant aprotique, tel que le xylène, pendant 6 à 24 h et on recueille le produit par évaporation du solvant.

3

utiliser une grande diversiti d'autres hydrures réducteurs, tels que le diborane ou l'hydrure de lithium et d'aluminium. Dans ce cas, on met les composés de formule (I) en suspension dans le tétrahydrofurenne, on ajoute l'agent réducteur et on effectue la réaction entre 0 et 80°C pendant 1 à 4 h. On refroidit le mélange réactionnel, on acidifie avec un acide, tel que l'acide chlorhydrique, on sépare la couche aqueuse et on libère le produit en ajoutant une base forte telle que l'hydroxyde de potassium.

Sinon, on peut préparer les composés de l'invention de formule (II) en faisant réagir des lactames correspondant à l'une ou l'autre des formules suivantes :

on il se Il pre la milla definizion que presedemment, avec un agent réducteur exempeda, cal que l'hydrura de Nithium et d'alminium, la diborare, ou l'égament de mélique et de bio(méthony-il tehony) eleminium, dans un solvent exemples de la califact, la biomète en la tétrahydrofuranne, à une le composé de formule (21) prese décrèt pour la réduccion dos inides correspondants de formule (21).

Un pout effective la réduction ci-lessus avec une quantité limitée des agents réducteurs précitée, de façon que, lorsque R définition précédement indiquée et R représente un atome d'hydrogère, on puisse obtenir égolement les intermédiaires correspondant aux formules suivantes :

et, lorsque R et X ont la même définition que ci-dessus et X ne représente pas un atome d'hydrogène, on puisse obtenir les intermédiaires de formules suivantes :

On peut ensuite réduire ces composés en les composés de l'invention de formule (II) selon les procédés précédemment décrits.

Sinon, on peut préparer les composés de formule (II) dans

les mêmes conditions à partir des composés de formule suivante :

on K a la mêma defilmition que précédamment at R_5 représente un radical a lyéa na $C_1 - C_5$, un ettre d'hydrogèma, un medical sycloalkyle en C_3 à C_6 on radical phémyle.

On paux épaloment préparat les composés de formule (II) allebes una part symble étable. Plum composé la formula :

DER a la même définition que ci-dessus et W représente un groupe labile approprié, tel qu'un radical bromure, chlorure, iodura, méthanesulfonyloxy, ou p-toluènesulfonyloxy, avec le sodamide, lorsque R représente un atome d'hydrogène, ou avec un composé de formule XNH2, où X a la même définition que ci-dessus, dans un solvant tel que l'éthanol ou le méthanol, à une température d'environ 0 à environ 150°C. On utilise généralement un agent fixant les acides, tel que le carbonat de sodium, l'éthyldiisopropylamine et similaires.

On peut préparer les composés de formule (III) on faisant réagir des diols de formule :



où R a la mêma définition que ci-dessus, avec le pentabromure de phosphore, l'acide bromhydrique, l'acide iodhydrique, l'acide chlorhydrique-chlorure de zinc, le chlorure de thionyle, le pentachlorure de phosphore, le chlorure de méthanesulfonyle ou le chlorure de p-toluènesulfonyle.

On peut préparer les diols ci-dessus à partir de composés

de formule :

of 2 i li rêma définition qua ci-decous et R₃ représente un atome d'hydrogène to un redical adhyde en C₂-G₆, par résortion evac le diborane, l'hydrure de limbran et d'almoinium ou l'hydrure de sociem et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-unidade à dans un estimat apractique, tel sus l'itanes, le benchre ou la rétraign reduction et, a une température d'esvison 0 à environ 80°C, pendant de dans l'almoin à a accident de cu des bases le façon commune du pyéchaliste.

Car autors eyelople consdicarboxyliques-1,2 sont également des introductions utiles pour préparer les composés le l'inventir relon d'autres procédés. Pur ememple, lorsqu'on les saponifie, les acides cyclopropanedicarboxyliques-1,2 sont utiles pour préparer les cyclopropanedicarboximides-1,2 (I) précédement décrits et les acides cyclopropanedicarboxyliques-1,2 sont également utiles dans les procédés de dédoublement décrits ci-après.

On peut préparer les diesters ci-dessus, où R_3 représente un radical alkyle en C_1 - C_6 , en faisant réagir un bromoester de formule :

où R $_3$ a la même définition que ci-dessus, avec un ester acrylique de formule : RCH=CRCOOR $_3$

on R et R, ont la même définition que ci-dessus, en utilisant une base appropriée, telle que l'hydrure de lithium, l'hydrure de cédium, le méthylate de sodium ou le tert-butylate de potassium dans un solvant aprotique approprié tel que l'éther, le benrène ou le tétrahydrofuranne, comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 344 026. Les isomères cis désirés constituent les produits prédominants de catte réaction.

On peut préparer certains cis-discidés de formule :

où R a la môme définition que précédemment, en chauffant avec une base appropriée, colle que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, dans un solvant approprié, tol que le méthomol, l'éthanol ou l'eau, à une température l'envison pe à environ 18 h, les respects ambients:

un il e trans delimitata que présidencian et Por V, qui sont identiques per litté de la la placacione un redical ellega, en R, représente un redical missis en l'ed, un agaze, puis en labitant le discide libre avec un acide dissiste any republic and que l'octée chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

Un peut préparer les composés ayant la structure précédente où U représants un radical cyano et V représente -CO2R3 en faisant réagir un brancestor de Formile :

od B, a la même définition que précédemment et un acrylonitrile de formule BHCCGCN, comme précédemment décrit pour le préparation des diestars. On peut préparat les composés syant la structure précédente où U représente -CO_R, of V représente un radical cyano, en faisant réagir un bromophényle acétonitrile de formule

avec un ester acrylique, comma précédemment décrit.

On peut préparer un lactame de formule :

où R a la même définition que précédemment à partir des cyanoasters précédemment déscrits de Zeraule :

on a so le van to the militaliste que présidentent, par réduction avec le vilonne, a leur se polyment sel que le réducirphisfrances, à une température d'ouviers à la material de la partie de la puis réaction du produit de la remarde de la partie de minéral tel que l'actée de produit de la remarde combinéral par partie un lactame de formule :

où R a la mare definition que précédement, à partir d'un cyanoester de formule :

où R et R ont la mine définition que précédement, par réduction comme précédemment décrit.

Selon une sutre voie, on peut préparer un composé de formule (II) de l'invention, où R représents un atome d'hydrogène, en faisant réagir une phényl-3 À 3-pyrroline de formule :

où R et X ont la même définition que précédemment, avec un composé de formule CH2I2 dans les conditions de la réaction de Simmons-Smith, comme décrit par N. Kawabuton et col., dans J. Amer. Chem. Soc., 98, 2676 (1976).

De plus, on peut préparer les nouveaux composés de

l'invention de formule :

5

:0

and R and R was the even difficultation que si-denous, et R, représente un radical alayée na divid. Journ administ que le fragment phinyle ne soit pas substitué par un hadical hydroxy, auditable ou naime, à partir d'un lecteme de formule :

où R et Z ont la câme définition que ci-dessus, par réaction avec un composé organematallique tel que le méthyl-lithium, suivie d'une réaction de l'énamine intermédiaire avec le borchydrure de sodium [M. Takeda et col., Chem. Pharm. Bull., 24, 2312 (1976)].

De façon semblable, on peut préparer un composé de formule

c) R. R. at R ent la même définition que précédemment, à partir d'un composé de formule:

5 où R et X ont la même définition que précédemment.

On peut préparer les lactames ci-dessus, où X est autre qu'un atome d'hydrogène et correspond à la définition précédente, à partir des lactames correspondants, où X représents un atome d'hydrogène, par alkylation de l'union du lactame, comma précédemment décrit, pour l'alkylation des inides correspondants.

Sinon, on peut faire réagir un composé de formule (I) ci-dessus avec un réactif de Grignard, R'MgHal, tel que l'iodure de méthylmagnésium ou le bromure d'éthylmagnésium, dans un solvant aprotique tel que l'éther, le beanace ou le rétrabyurofuganne, à une température d'environ 0 à environ 25°6, pendant ampiron 1 à savaron 13 h, puis hydrolyser le produit réactionnel par l'esu pour obtant un hydrolylandem de formule :

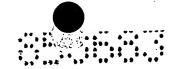
où R, R, et H out la race définition que en-dessus. On paut réduire l'hydroxylacture el-dessus en un composé de l'invention de formule (IV), comme décrit de façon gérérale précédemment.

On pout préparer les amides de formule :

3

à partir des composés de formule (II) ci-dessus, où R représente un atoma d'hydrogène, par résction avec des halogémes d'acides de formule R₂CO_X.

où X représente un radical chloro, bromo ou imidazolyle, ou avec des anhydridas de formule (R₂CO)₂O, où R₂, a la même définition que ci-dessus, dans un solvant approprié tol que la pyridine, l'eau ou le bensène, et en



utilisant un acceptaur d'acide, tel que l'hydroxyde de sodium, la criéthylamine ou le carbonate de sodium, à une température d'environ 0 à environ 80°C, pendant environ 30 mm à environ 18 h.

Sinon, on peut préparer les nouveaux composés de l'invention de formule (II), où R est sutre qu'un atome d'hydrogène, comme précédemment décrit, à partir d'un composé de formule (II), où R représente un atome d'hydrogène, selon une réaction d'alkylation avec un composé de formule R₅CH₂W, où R₅ a la même définition que ci-dessus ou représente un radical p-fluorobenzoyléthyle ou 4,4-bis(-p-fluorophényl)propyle dans un solvant, tel que le méthanol, l'éthanol ou l'éther, en utilisant un accepteur d'acide, tel que le carbonate de sodium, à une température d'environ 25°C à environ 80°C pendant environ 1 à environ 16 h.

Sinon, on peut alkyler un imide de formule (I) où R reprécente un atome d'hydrogène avec un composé de formule R₅CH₂W comme précédemment décrit, en faisant réagiz l'imide avec une base forte non nucléophile,
telle que l'hydromyde de soddum ou le tart-butylate de potassium, dans un
solvant commo le B,N-diméthylformanide, puis combinaison avec l'agent
d'alkylation. L'agent d'alkylation peut fgalament être un composé de
ionnais d₅CM/2₅, ob a₅ et N ont le mème difficition que précédemment et
le ragriduales un tritlais alkyle es C₂-C₅.

Rea moderanum no uposta de l'Amenation emistent sous forme d'Amenation partieurs qui pandarment los formes perduique, dentrogyre et lévogyre. Transportion concerne concerne donces des formes localmes. On peut préparer les isomères appliques des composés de l'impension poien divers procédés de dédoublement.

dalon un procédé, ce paut ecubiner un cis-diacide de formule :

où R a la même définition que précédemment, avec une amine optiquement

active, telle que la (-)a-(naphtyl-l)éthylamine, dans un solvant approprié,
tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétone, le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile, pour obtenir un sel constitué d'un équivalent moléculaire du
(+)diacide et d'un équivalent moléculaire de la (-)amine ci-dessus. Dans
certains cas, et en particulier lorsque le fragment phényle est substitué
par un cu plusieurs radicaux alkyle, et tout particulièrement lorsque le
fragment a rylique est le radical p-tolyla et les deux symboles R représentent



un ateme d'hydrogène, on a avantage à utiliser comme solvant un mélange de titrahydrofuranne et d'éther.

On peut également combiner la diacide racémique ci-dessus avec le (-)amilio-2 butanol-1 dans un solvant approprié, comme précédemment décrit, pour obtenir un sel dont le fragment acide est le (+)diacide. On peut transformer les sels ci-dessus en le (+)diacide correspondant par combinaison des sels ci-dessus et d'una base appropriée, telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde d'ammonium ou la carbenate de potassium, puis acidification de la solution aqueuse avec un acide approprié, tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique. Comme (-)diacide, on peut combiner un cis-diacide de formule :

où a la mête définition que prieddamnios, avez una amine optiquement active, della qua la asucipa pu la (+)x-(naphapl-lassingle rice ou le (+)xmino-2 desmatel, data un polytas approprié, due la précédamment décrit, pour obtenir le lath data le fongment maide est le (-)véasife.

On pour trumpformer des sals as la (-)discide correspondant aus la préside mans dioris, on peut trompformer les (+) ou (-)discides présédement décrits en les composés :

où R et Z ont la même définition que ci-dessus, selon les procédés précédemment décrits. On peut réduire ces imides selon les procédés précédemment décrits pour obtenir les formes optiquement actives des composés de l'invention:

où R et X ont la même définition que précédemment.



Sinen, on pout combiner un composé racémique de formule :

où R et X ont la même définition que précédemment, avec un acide optiquement actif, tel qua l'acide (+) ou (-)mandélique, l'acide (+) ou (-)tartrique, l'acide (+) ou (-)di-O-tartrique ou l'acide (+) ou (-)di-O-(p-toluoy)tartrique, dans un solvant approprié, tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétons, l'acétonitrile ou le tétrahydrofuranne, pour obtenir un sel. Lorsqu'on combine le cel ci-dessus avec un acide approprié, tel que l'acide chlorhydrique on l'acide sulfurique, puis qu'on alcalinise la solution aqueuse avec une bane, talla que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, on obtiant le composé de l'invention de dominule in

of I at head in them difficient que di-dessus, sous une forme optiquement active.

Parmi leu egabloyolohemanes entrant dans le cadre d:

l'invention, on peut citer :

le (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le mithyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le (m-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le (m-fluorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le (p-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le benzyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le cyclopropylméthy1-3 phényi-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

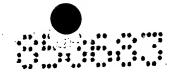
le phénéthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3,1.0]hexane,

l'isopropyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le (p-trifluorométhylpbényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane,

le (p-chlorobenzyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane,

5



l'allyl-3 phányl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, l'éthyi-3 phényi-1 cza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le cyclohemylméthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (p-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (p-chlorophényl)-1 (o-fluorobenzyl)-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. le phényl-1 méthyl-5 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le méthyl-3 (triméthoxy-3,4,5 phényl)-1 eze-3 bicyclo[3.1.0]le (p-toly1)-1 diméthy1-3,6 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (naphtyl-2 methyl)-3 (p-chlorophenyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]le (norbornème-5 yl-2 methyl)-5 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hemane. l'éthyl-3 (p-sminophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (p-chlorophányl)-l propargyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (p-fluorobenzoyl)-3 phinyl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (m-finorobenzoyl)-3 phényl-1 aza-3 bisyclo[3.1.0]hexane, le (dichloro-5,4 phémyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (no. discripteday1)-1 resthyd-0 mos-3 bicyclo[3.1.0]hexane, ta (stability tat mailly 1-3 wroad bit opera [3.1.0] hexane, La (Selono-k nynyn-tmifleoro m-co.yis-1 cca-3 bicyclo[3.1.0]harge on. . le dilletty:-0, i phémyl-1 est-3 bicyclo[3.1.0]hexane, la (pessitumidophényl)-1 éthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, la (dehydronyphányi)-l ráthyi-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le (p-mirrophiny!)-i ese-3 bicyclo[3.1.0]hexane, le chlorhydraca de (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, et le (o-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

Les composés de l'invention sont utiles comme agents analgésiques chez les animaux à sang chaud, comme le montrent divers modes d'essai.
Un mode d'essai constitue une modification de la méthode de Randall et Selitto
[Arch. Int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)]. On mesure le seuil de douleur de
rats dont on a sensibilisé à la pression la patte arrière par injection de
0,1 ml d'une suspension aqueuse à 20 % de levure de bière injectée dans la
surface plantaire de la patte arrière gauche. On soumet la patte arrière à une
force croissante (16 g/s) en utilisant un analgésimètre Ugo Basile. Si l'on
n'obtient pas de réponse (l'animal se débat brusquement ou crie) à 250 g, on
arrête l'essai. Les rats témoins traités avec l'amidon servont de véhicule

probability with respect to price or services 30 g. On note les seuils de douleur à la president use a plundance houres opphs l'administration du composé à étudier (part in valuer oscimés de l'orifor maximal) après administration de doses orales de 200 mg/kg. On administra la lovere de bière deux heures avant la mesure in coull de viruleur. On calcula les rapports entre les rats traités (T) de les rous simpleur (C) de en utilité es rapport pour établir dus arauban desafrépence et/en massaur l'effet analgésique. Plus le rapport T/S des Simple (Desafrépence et/en massaur l'effet analgésique. Plus le rapport peut per sitient que les raupents à l'orième par exemple, on peut per sitient que les raupents à l'orième précise de différence significative par rapport aux discolur loraqu'ille augmentent la seuil de douleur de 160 % (T/1 % 0 0). On term discolur loraqu'ille augmentent la seuil de douleur de 160 % (T/1 % 0 0). On term discolur loraqu'ille augmentent la seuil de douleur de 160 % (T/1 % 0 0). On term discolur loraqu'ille augmentent la seuil de douleur de 160 % (T/1 % 0 0). On term discolur loraqu'ille augmentent la seuil de douleur de 160 % (T/1 % 0 0). On term discolur des confirmatif ;

in the control of the

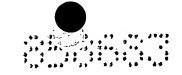
-) o financia especia en présente d'une patte très inflammée ; collègation attribue fo la surface plantaire ;
- 0,5 a mana sig-lassos area una ligitra boiteria intermittente ;
- 1,0 o velvento comptanto, mais utilidation continua de la curiore plantatua;
- 1,5 = Oritoria avec demarche occasionnelle sur trois pattes
 (La gatta strière est surflavée par rapport à la surface
 (h parth) ou utilisation intermittente des doigts
 (h apportation avec la surface plantaire ;
- 2,0 = diagram continue sur trois pattes et/ou contact
 uniquement des extremités des doigts avec la surface de
 massia : pas d'emploi de la surface plantaire.



Pino de Ad R des Bats possentant una note de démarche de 2 quant l'administration les composés à équéier, On administre les composés à limiter dans un rebiculo approprid per gayaga, à raison de 0,5 m1/100 g de poids comparel. Une cal/on down hourss après, en effectue une évaluation de in démarche compe précédomment élémit. On détermine le note après craibement et on la compane à la mote avent traitement. On utilise les tesultate good evaluat l'activité, etc. Par ausmole, lorsqu'on effectue las escuis avos trodo enimara par dose et qu'en obtient une note de 6 (2,0 m/3) grove traiter and as one both de 4 (your train animum) après praidantas, on the committees and in purpose dimitté présente une activité al distinctive our cateway aum histoins. Pour Sychier le relation dose/réponse, til a radificto qu'illi abtiviti da riffet thaliplelique chem un amimal donné lorsqu'on sima pita ili. Stalito stanivilevite de igala o 50 % da la noba correspondant en la colonial en la colonial de la composión en la latera esta la latera en la Parico de la la lato evant administra-

 Predating for the first fir ang an bitte. Bet. Art. and with the second section. tillion i de lotia encoand the second of the second o en la companya de la oral otrala a follo di sirana, del camalone de des manyamenasanents on in a secone rist el como parter muslem dibatant 3 à 5 mm après A departive to the Tricyley Augusticaes, On alministre les composés à impliar, ale cole active a la deco locationes, a des groupes de deux souris, 30 am naunt Affajjastkoù de in ghamyk-p-benneguinene. On enregistre le nombre notal de commissão podicaçõe per chaque groupe de souris pendant una plinada da 0 m lian ama 13 m apras l'injastion de la phényi-p-banzoquinone. So spision of a margoral one castif of it reduct le nombre total des mouvemento dos describe do groupe d'occet à une valeur de 18 ou moine par rappone à une valour du groupe céncia d'epviron 30 pour deux souris...

les estatistiques de l'invention selon les racies de détermination de l'activité analgérique précédement décrita sont térmis dans le tablace et-après.



<u>Distrau</u> Trugh Gio propriisio apalyisiques

Inbritmet he redical pascyle	-	Sepprionion da la dúnicha marrila (ras)	writhing (nourls)	Inflamation de la sole plantaira (rat)
3-03	· ·	A.(300) ⁴⁴	Δ(50) ²³	7(100);
: 431	11 13 14 14 17 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19 19	. +#V 11 3	1(160). 4(190) 4(150)	A(50) A(200)
		* .**	((100) 	. (200)
	: 	es elle	2, 1259 2, 1259	. BILLER BY
	-500 ₄ 25 ₀	(300)	A(165)	
)-0/3	2	A(150) A(200) A(160) A(260) A(260)	A(50)	A(50) A(50) A(50)
24-01-3,4 p-33hyl n-4shyl p-32 p-3	E H : E	A(25) A(50) A(200) A(100)	A(25) A(50)	A(50) A(50) A(50)

secret (9 so social designations and the control of errors.)



<u>Manifell</u> (police)

Sebetituent du rodicel phinyle		Suppression de la démarche anormale (rat)	writhing	Inflammation de la sole plantaire - (rat)
i Kongresi		4,253		-
122.50	.13 ta (1	1.739	ı(30)	- A(50)
	, 1 mai mai ala Jer	1.4.0		
	::		•	
	•		• ;	50,
		•		.7353 1
			**.	
. -			2.3)	2(50)
.1:: _{[*} .			• • • •	4(50)
	.;		. !	A(50)
(1) (2)	:	12000	į	
1 mai	ichyl.		. 4(200)	
Ħ	-(62,5)3 625	Δ(265)		
p-01	-(cz ²) ³ cz	A (250)		1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
3	-(SE ₂) ₂ SO —	Δ(260)		
ಷ- ಪ ೆಕಿನಿಯ್ಯ	. 9	A(200).		



On peut administrer les azabicyclohexanes de l'invention, per exemple, avec un diluant inerte ou un support comestible assimilable ou les introduire dans des capsules de gélatine dure ou mole ou les façonner en comprimés ou encore les incorporer directement à l'alimentation. Pour l'administration thérapeutique par voie orale, on peut incorporer les composés actifs de l'invention à des excipients et les utiliser sous forme de comprimés, de pastilles, de capsules, d'élixirs, de suspensions, de sirops, de cachets et similaires. Ces compositions et préparations doivent renfermer au moins 0,1 % de composé actif. Le pourcentage de composé actif que renferment les compositions et préparations paut bien entendu varier et être compris de façon pratique entre environ 5 et environ 75 % ou plus du poids de la dose unitaire. La quantité de composé actif que renferment ces compositions at preparations therapeutiques doit être telle qu'on obtienne una posologia appropriée. On prépara les compositions ou préparations prefinaes selon l'invention de telle sorte qu'une dose unitaire d'administracida par vois orale renferme entre 10 et 400 mg de composé actif. On priffere cour persionlièrement des compositions sons forme de doses unitaires estáploscables per mois ocale rendermant unviron 50 à 250 mg de composé actif.

Las comprimán, pastillas, pálulas, capsules et similaires germant dyalacant mendancar per amample un lient tal que la gomme adragante, la principalitation de colle on la galatica, un excipient tel que le papapanta dicalmiqua, un agent de désintégracion tel que l'amidon de mais, l'amidea de persa de tarre, l'acide algirique et similaires, un lubrifiant tel que le sodarece de magnissimm, un idulocrone tel que le saccharose, le lactosa ou la caccharina, on un agent d'aromatisation tel que la nombe polyrés, l'essence de Wintergreen ou un arôme à la cerise. Lorsque la dose unitaire d'administration est sous forme d'une capsule, elle peut renfermer de plus des supports liquides tels qu'une huile grasse. Diverses autres matières peuvent être présentes sous forme de revêtements ou pour modifier d'autres façons la forme physique de la dose unitaire et, par exemple, des comprimés, des pilules on des capsules peuvent renfermer l'ingrédient actif, du saccharose comme agent édulcorant, des méthyl- et propylparabens comme conservateurs, un colorant et un agent d'aromatisation tel qu'un arôme de cerise ou d'orange. Bien entendu, les matières utilisées pour préparer ces doses unitaires doivent être de puraté pharmaceutique et être pratiquement non toxiques aux quantités utilisées.



On obtient des compositions présentant la limpidité, la stabilité et l'aptitude à l'administration parentérale appropriées en dissolvant 0,10 à 10,0 % en poids de l'azabicyclohexane dans un véhicule constitué d'un mélange de polyéthylèneglycols normalement liquides non volatils, solubles dans l'eau et les liquides organiques et ayant des poids noléculaires d'anviron 200 à environ 1500. Ces mélanges de polyéthylèneglycols sont commercialisés et on les obtient de façon générale par condensation du glycol et de l'oxyde d'éthylène. Bien que la quantité d'azabicyclohexane dissoute dans le véhicule ci-dessus puisse varier entre 10 0.10 at 10.0 % en poids, on préfère qu'elle soit comprise entre environ 3,0 et environ 9,0 % en poids. Bien qu'on puisse utiliser divers mélanges des polyéthylàmeglycols non volatils précités, on préfère utiliser un mélange de polyéthylèneglycols non volatils ayant un poids moléculaire moyen d'environ 400. Un tel mélange est commu généralement sous le nom de polyéthylèneglycol 400. Un mode de réalisation préféré des compositions de l'invention consiste en une solution limpide renfermant environ 3,0 à environ 9,0 % an colds d'appbicylchemana dissous dans une solution aqueuse de polyéthylènaalyzol 400. Se alus de l'azabicyclohexane, les solutions parentérales peuvent igalement remiermer divers conservateurs utiles pour empêcher la contamination par les bantéries et les champignons ou l'altération chimique.

L'impaction est illustrée par les exemples non limitatifs

adivence,

manple 1

Présention de chlorhydrats de (p-chlorophanyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

:5 <u>racépique</u>

On traite une solution de 2 g de (p-chlorophény: -1 cis-cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle (selon l'exemple 1 du brevec des Etats-Unis
d'Amérique n° 3 344 026) dans 25 ml d'éthanol avec 13,5 ml d'une solution 1N
d'hydroxyde de potassium. On porte le mélange réactionnel à reflux pendant
3,5 h, puis on le laisse reposer à la température ordinaire pendant une nuit.
On chasse l'éthanol sous pression réduita et on extrait la solution aqueuse
avec de l'éther pour éliminer une petite quantité d'huile minérale. On traite
la solution aqueuse avec 13,5 ml d'acide chlorhydrique 1N et 2 ml d'acide
chlorhydrique 6N. On extrait le mélange huileux aqueux quatre fois avec du
35 chloroforme. On sèche la solution chloroformique, on la décolore et la
concentre sous pression réduite pour obtenir un solide jaune. Après deux
recristallisations dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole



(bouillant à 30-70°C), on obtient 0,85 g d'un solide blanc qui est constitué d'acids (p-chlorophányl)-1 cis-cyclopropasdicarboxylique-1,2 ; F. 162-163°C.

On porte à reflux 5,7 g de l'acide ci-dessus et 2,02 g d'urée dans 200 ml de xylène pendant 22 h, on refroidit, on dilue par le benzène et on lave à l'eau. On dilue la couche organique avec du chloroforme, on sèche et on concentre seus pression réduite, puis on recristallise dans l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole pour obtenir le (p-chlorophényl)-l cyclopropanedicarboximide-1,2.

A une solution agitée de 30 ml d'hydrure de sodium et de bis (méthoxy-2 éthoxy) aluminium (solution à 70 % dans le benzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 2,2 g de (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 Jans 100 ml de benzène en 30 mm à la température ordinaire, sous atmosphère d'azota. On réchauffe légèrement le réacteur pour que son contanu demaure en solution. On chauffe ensuite la solution jaune limpide à reflux sous atmosphere d'azone pendant 1 h. On refroidit la solution et on décompose 1'empès de réactif avec de l'hydroxyde de sodium 5N. On ajoute de l'eau au mélange et on sépare la phase benzénique. On extrait la phase aquausa par l'éfirer at on combina les omtraits éthérés à la phase benzénique at de abras air sulfats de magaistum. On évapors la phose organique sous mession rádalte poem obtenir un liquide visqueux qui cristallise sous forme d'un sovide blanchatta polassum qui est la (p-chlorophényl)-1 aza-3 bloyelo[3.1.9]h mana racémique. On dissour ce solide dans l'éthanol, on acidifie eyas l'asida chlothydrique dans l'étherol et on ajoute de l'éther pour obtemir des cricteus blanchêtres du chlorhydrate. On recristallisc ces eristaux dans l'éthanol pour obtanir des cristaux blanchâtres ; F. 215-217°C.

De façon semblable, on réduit les imides suivants par l'hydrure de sodium at de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium pour obtenir les produits réduits correspondants.

<u>Imides</u>

Phényl-1 méthyl-2 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 15 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571)

N-méthyl (triméthoxy-3,4,5 phényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 4 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571)

(p-toly1)-1 N-methy1 methy1-3 bicyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 11 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571)

Produits de réduction

Chlorhydrate de phényl-1 méthyl-5 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane; F. 161-163°C

Chlorhydrate de méthyl-3 (triméthoxy-3,4,5 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, F. 243-245°C

(p-toly1)-1 diméthy1-3,6 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexana



EXEMPLE 2

10

15

:5

:5

Préparation du chlorhydrate du (-) (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3,1,0]-hexane

A une solution agitée de 30 ml d'hydrure de sodium et de bis(methoxy-2 ethoxy)aluminium (solution a 70 % dans le benzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 6,6 g de (-) (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (brevet des Etsts-Unis d'Amérique n° 3 892 772) dans 500 ml de banzans en 3 h a la température ordinaire et sous azote. On chauffe la solution jaune limpide à reflux pendant 90 mm sous azote, puis on la maintient pendant une nuit à la température ordinaire. On décompose l'excès d'hydrure en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On dilue ensuite le mélange avec 200 ml d'eau. On sépare la phase benzénique et on extrait la phase aqueuse par le chloroforme. On sèche la phase benzénique et la phase chloroformique combinées sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir le (-) (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'un solide jaune. On dissout ce solide dans l'éthonol et on scidifie avec 10 ml d'acide chlorhydrique 2,3N dans l'athanol. L'addition d'ather proveque la pracipitation du chlorhydrate de la base sous forme d'un solide qu'on recueille et qu'on sèche pour obtenir des cristeus plants ; 7. 197-260°C ; $[c]_{D}^{CH} 3^{CH} = -67^{\circ}C$.

EKENPLE 3

Préparation du chiorhydrate de (+) (p-chlorophényl)-l aza-3 bicyclo[3.1.0] hemane

On laisse reposer pendant 48 h 192,5 g d'acide cis-(p-chlorophényl)-i syclopropanedicarbonylique-1,2 racémique (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 892 772) et 142 g de (-)amino-2 butanol dans 160. Il d'acétone, on filtre et on lave à l'acétone pour obtenir un solide. On dissout ce solide dans 460 ml d'eau chaude et on acidifie. On filtre le solide et on le sèche à l'air. On laisse reposer pendant plusieurs heures 107,5 g de ce (+)diacide brut et 79,3 g de (-)amino-2 butanol dans 892 ml d'acétone. On filtre le solide, on le sèche et on le dissout dans 200 ml d'eau chaude, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, on refroidit et on filtre. On recristallise ce solide dans l'acétonitrile pour obtenir l'acide (+)cis-(p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2, [a]_D CH = + 180°.

On agite 10,5 g de ce (+)diacide et 3,9 g d'urée dans 325 ml de xylène, puis on porte à reflux pendant 7,5 h et on laisse reposer pendant une nuit. On chasse le xylène par distillation, on refroidit et on filtre le



produit pour obtenir un solide blanc qu'on recristallise dans l'dthanol pour outemir le (+) (p-chlorophényl)-l' cycloproponedicarboximide-1,2;

À une solution agitée de 30 ml d'hydrers de sodium et de 5 bis(mathoxy-2 athoxy) aluminium (solution 3 70 % dans le benzene), on ajoute goutte à goutte une solution de 4,5 g de (+) (p-chlorophény1)-1 cyclopropane-Ficarbozimide-1,2 dans 400 ml de benzène en 45 mn en agitant à la température ordinairs sous atmosphère d'azote. On chauffe cette solution jaune limpide à raflux sous atmosphère d'azote pendant 90 mm et on la maintient à la O température ordinaire pendant une muit. On décompose l'excès d'hydrure en ajourant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On dilue le mélange avec 200 ml d'esu et on élimins la phase benzénique. On extrait la phase aqueuse par le chioroforme. On sèche la phase banzénique et la phase chloroformique combinées sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression 5 ráduita pour obtenir le (+) (p-chlorophányl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'un solide jours poisserr. En dissout ce solide dans l'éthanol en en establica even 20 ml d'estab selerbydrique 2,3N dans l'éthanol. On ajoure 200 of ffasher pour obtant les arloquer. On recristallise les cristaux duns l'assistanterile pour obtante le chitraydiate sous forme de cristaux o Sincer; 7. 1904-19278; [e]^{CI})^A = 463°0.

KEPE A

Reservantion in chierhydraes so phispyl-1 are-3 bicyclo[3,1.0]hexane racémique A was solution agizão de 30 ml d'hydrure de sodium et de

bis(mithinged lithony)aluminism (collection 2 70 % dans le benzène), on ajoute 5 grutte à grutte une solution de 5,5 g de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 (example 3 du bravet des Etats-Unis d'Amérique nº 3 166 571) dans 400 ml de benzèns en 1 h à la température ordinaire et sous azote. On chauffe ensuite le mélange réactionnel à reflux sous azote perdant 90 mm. On décompose l'excès d'hydrure en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium lon. On dilue le melanga avec 200 ml d'esu et on separe la phase benzenique. On extrait la phase aquause par la chloroforme et on sèche les extraits. organiques combinés sur sulfate de magnésium. On concentre la solution sous pression reduite pour obtenir un liquide brun qu'on dissout dans l'éthanol et qu'ou acidifie avec 5 ml d'acide chlorhydrique 2,3N dans l'éthanol. Par addition d'ather, on pracipite un solida qu'on recristallies dans l'acetonitrile pour obtenir des cristaux blancs fondant & 166-168°C



ZXZPLE 5

Préparation du chlorhydrate de méthyl-3 phétyl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane 7.ccminue

A use solution agitée de 30 ml d'hydruse de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy) aluminium (solution à 70 % dans le beuzène), on ajoute goutte à goutte une solution de 5,5 g de N-méthyl phényl-1 cyclopropane-dicarboximide-1,2 (exemple 1 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans 400 ml de benzène en 1 h à la température ordinaire et sous azote. On chauffe le mélange à reflux sous azote pendant 90 mm. On décompose l'excès d'hydrure en ajoutant svec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N puis on dilue à 200 ml avec de l'eau. On sépare la phase benzénique et on extrait la phase aqueuse par le chicroforme. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir un liquide. On dissout le liquide dans l'éthanol et on acidifie avec 15 ml d'audée chlorhydrique 2,3% dars l'éthanol. On sjoute de l'éther pour former un solidée qu'on recristallies dans un mélange d'alcool isopropylique et d'hexane pour obtenir dos cristaux bloses; 7. 158-160°C.

ECORE 1

Presponation du chlochydante de (m-chlocophinvi)-l and-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On agite 53,6 g do m-chiorophisylacitate d'éthyle (préparé par detividiention de l'acide correspondent), 51,5 g de H-bromosuccinimide en à g le percuyde de bemanyle deux 1,25 l de tétrachlorure de carbone, avec un agitateur de Mahrene et on perte à rodhur pendant 20 h. On refroidit le rédunge, en le filitée et en le consentre cons forme d'une huile orange. On distille sous vide pour obtenir l'a-brome m-chiorophénylacétate d'éthyle.

A une objectation agitée de 4,4 g d'hydrure de sodium dans 500 ml d'éther, sous atmosphère d'acete, en ajoute 0,5 ml d'éthenel. On ajoute goutte à goutte un mélange de 27,3 g de l'ester ci-dessus, 10 g d'acrylate d'éthyle et 1 ml d'éthenel et en agité le mélante à la température ordinaire pendant une nuit. On ajoute de l'éthenel pour décomposer l'hydrure de sodium n'ayant pas résgi et en laye le mélange aver 100 ml d'eau, 50 ml d'acide chlorhydrique 1N, trois fois avec du bicarbonate de sodium dilué et finalement 100 ml d'eau. On sèche le produit et en le concentre sous pression réduite pour obtenir le (m-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle sous forme d'un liquide jauna.

On porte à reflux pendant à reflux pendant 3,5 h 22 g de ce diester dans 150 ml d'éthanol et 150 ml d'hydroxyde de potassium 1N, puis on laisse reposer à la température ordinaire pendant une nuit. On concentre le mélange et on l'extrait par l'éther. On acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique lN, on extrait trois fois par le chloroforme, on sèche et on concentre sous pression réduite pour obtenir une huile jaune qu'on cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole pour obtenir l'acide cis-(m-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme d'un solide blanc.

On porte à reflux 5,7 g de cet acide et 2,02 g d'urée dans 200 ml de xylène pendant 22 h, on refroidit, on dilue par le benzène et on lave à l'eau. On dilue la phase organique par le chloroforme, on sèche et on concentre sous pression réduite, puis on recristallise dans l'acétate d'éthyle et l'éther de pétrole pour obtenir le (m-chlorophényl)-1 cyclopropane-disarboximide-1.2.

A une solution sgirée de 30 ml d'hydrure de sodium et de bis(mithony-2 Sthrmy) aluminium (solution à 70 % dans le benzème), on ajoute goutte 1 goutte une solution de 4,0 g de (m-chlorophény1)-1 eyelopropane-chlorophény1,2 dans 460 ml de benzème en 1 à 9 le température ordinaire et sous aussie. On chauffe le milange réactionnel à reflux sous atmosphère d'apose partie to 70 mm. On découpose l'amoès d'hydrure avec 25 ml d'hydroxyde de prilim 100 et on dilue le milange avec 200 ml d'eau. On sépare la phase bandénique et en autrait la phase aqueuse par le chloroforme. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir un liquide orangé brun visqueux. On dissout ce liquide dans l'éthanol et on l'acidifie evec de l'acide chlorhydrique 2,3N dans l'éthanol. On ajoute de l'éther pour précipiter un solide qu'on recristallise dans l'isopropanel pour obtenir le chlorhydrate de (m-chlorophény1)-1 aza-3 bicyclo[3.1,0]hemane sous forme de cristaux blancs;

EXEMPLE 7

5

10

: 5

Préparation du chlorhydrate de (m-fluorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.I.O]hexane
On dissout 46,2 g d'acide (m-fluorophényl)-1 acétique dans
120 ml d'éthanol. On ajoute 12 ml d'acide sulfurique et on porte le mélange
à reflux pendant 4,5 h, puis on le laisse reposer à la température ordinaire
pendant une muit. On ajoute 400 ml d'eau et on extrait trois fois le mélange
par-l'éther, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression
réduite pour obtenir un liquide. On distille sous vide pour obtenir le
(m-fluorophényl)-1 acétate d'éthyle

Gn porte à reflux en agitant avec un agitateur en Nichrome, pendant 24 h, un mélange de 49,3 g de (m-fluorophényl)-1 acétate d'éthyle, 53 g de N-bromosuccinimide et 0,95 g de peroxyde de benzoyle dans 1,6 1 de tétrachlorure de carbone, on concentre sous forme d'une huile orange et on distille sous vide pour obtenir l'a-bromo (m-fluorophényl)-1 acétate d'éthyle.

A une suspension de 11 g d'hydrure de sodium dans l'huile minérale dans 1 litre d'éther sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte en agitant un mélange de 65 g d'a-bromo (m-fluorophényl)-l'acétate d'éthyle, 1, 1 d'acrylate d'éthyle et 2 ml d'éthanol. On maintient la température entre 25 et 29°C en agitant pendant une nuit. On refroidit le mélange, on ajoute quelques millilitres d'éthanol pour décomposer l'hydrure de sodium n'ayant pas réagi et on lave successivement le mélange avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique ln, du bicarbonate de sodium dilué et une solution naturée de chlorure de sodium, puls on concentre sous forme d'un liquide qu'on distille sous vide pour obtenir l'eater diéthylique de l'acide (m-fluorophényl)-l cyclopropanedicarbonylique-1,2.

On chauffe 3 rafler pessant 3,5 h at an concentre un mélange du 10,5 g du diaster pi-dassus et 150 ml d'hydronyde de potassium IN dans 150 ml d'éthanol. On poddifie le rélonge avec de l'acide chlorhydrique IN, le relate trois fole par le chloroforme, on cèche et on concentre sous pression réduit pour obtenir un solide. On recristallise deux fois le solide dans un mélange d'acidate d'éthyle et d'éther de pétrole pour obtenir l'acide dis-(1-(1-(10)rophisyl)-1 cyclopropamedicarbonylique-1,2.

On chauffe à reflur pendent 22 h un mélange agité de 8,0 g du discide ci-dessus et 2,6 g d'urée dans 500 ml de xylène. On dilue la solution par le benzène, on lave à l'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On concentre la couche organique sous pression réduite pour obtenir le (m-fluorophényl)-l cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme d'un solide blanchêtre.

A une solution agitée de 30 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthory-2 éthoxy) aluminium, en zjoute goutte à goutte une solution de 5,6 g
da (m-fluorephényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 400 ml de benzène
pendant 90 mn sous azote à la température ordinaire. On chauffe le mélange
résetionnel à reflux sous azote pendant 90 mm. On décompose l'excès d'hydrure
en ajoutant avec précaution 25 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis on dilue
le mélange avec 200 ml d'eau. On sépare la phase benzénique et on extrait le
phase aqueuse avec du chloroforme. On sèche les solutions organiques combinées

sur Julfate de magnésium et on concentre sous pression réduite pour obtenir un mélange d'un solide huileux et d'un liquide visqueux. On dissout ce mélange dans l'éthanol et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol. On ajoute de l'éther pour obtenir un précipité qu'on recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate de (m-fluorophényl)-l-aza-3 bicyclo[3,1.0]hexane sous forme de cristaux gris ; F. 140-146°C.

Préparation du chlorhy trate de (-)phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension agitée de 18,7 g de (-)phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 500 ml de benzène sous azote, on ajoute 150 ml d'hydrure
de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)sluminium (solution à 70 % dans le
benzène) en 10 mn. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 2 h,
on porte à reflux pendant 4 h, puis on laisse reposer à la température
ordinaire pendant 20 h. On ajoute avec précaution en agitant 150 ml d'hydroxyde
de sodium 16N. On lave la couche organique avec de l'eau, on sèche sur sulfate
dé nagnésium et on évapore sous pression réduite sous forme d'une huile jaune.
On dissout cette huile dans 300 ml d'éther. On fait barboter de l'acide
chlorhydrique anhydre jusqu'à ce qu'il n'y alt plus de précipitation et on
filire le affaige pour obtenir des cristaux incolores. On recristallise dans
l'accidentials pour obtenir des cristaux jaune-brun clair ; 7. 170-172°C.

Prévatables de objetule asses bicyclo[3.1.0]hamoso recémique .

Ou repuend le mode opératoire de l'exemple 8 en utilisant le phémyi-l cycloprophaedicarbonimide-l,? (exemple 8 du brevet des États-Unis d'Amérique par 5 195 571) sans ajouter d'acide chlorhydrique gazeux, en obtenir le phémyl-l aza-3 bicyclo[3.1.0]hemane racémique; E. 130-133-C (15 mm2).

EXEMPLE 10

Préparation du colorhydrate de (-)méthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une solution de 18,7 g de (-)phényl-l cyclopropanedicarboximide-l,2 dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 5,0 g d'hydrure de sodium (à 54 % dans l'huile minérale) en 15 mm. On agite le mélange pendant 30 mm, puis on ajoute 10 ml d'iodométhane en 5 mm. On laisse le mélange reposer pendant 15 mm, on chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mm, on refroidit et on verse dans 250 ml d'eau. On filtre le mélange et on lave les cristaux à l'éther de pétrole, puis à l'air, pour obtenir le (-)N-méthyl phényl-l cyclopropanedicarboximide-1,2.



A use solution agitis de 5,0 g de (-)N-methyl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 125 ml de benzène sous exote, on ajoute 30 ml
d'hydrure de accium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 %
dans le benzène) en 10 mn. On porte le mélange à reflux perdant 5 h, on
refroidit et on ajoute avec précaution 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N.
On lave la couche organique à l'eau, on sèche sur sulfate de megnésium et
on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile ambrée. On dissout
cette huile dans 250 ml d'éther, on sature svec de l'acide chlorhydrique et
on filtre pour obtenir des cristaux incolores. On recristallise ces cristaux
dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux incolores; F. 194-196°C;
[a]_D 3 = -73°.

EXEMPLE 11

Préparation du chlorhydrata de (-) (p-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo-[3.1.0]hexane

A una solution de 22,1 g de (-) (p-chlorophényl)-I cyclopropanedicarbonimide-1,2 dans 100 ml de diméthylforasmide anhydre, on ajoute 5,0 g
d'hydrura de sodium (à 54 % dans l'huile minérale) en 15 mm. On agite le
estraga pandant 30 mm, puis on ajoute 10 ml d'iodomáthane en 5 mm. On laisse
la milanga raposer 15 mm, on chauffe an bain-marie bouillant pendant 15 mm,
on patroidit et on varue dans 250 ml d'eau. On sépare les cristaux par
filaraciem, on lave à l'éther de pétrole et on sèche à l'air pour obtenir
can selectur incolores de (-) N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarbonimide-1, 2.

A was solution sgitte de 11,8 g du produit ci-dessus dans
250 al de bearière sous azote, on ajoute 60 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy) aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mm. On
porte le mélange à reflux pendant 5 h, on refroidit et on ajoute avec
précaution 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche organique à l'eau,
on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour
obtenir une huile ambrée. On dissout l'huile dans 250 ml d'éther, on sature
avec de l'acide chlorhydrique et on filtre pour obtenir des cristaux incolores.
On recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux incolores;
F. 211-212°C; [a]_D CH = -68°.
EXEMPLE 12

5 Préparation du chlorhydrate de (+) (p-chlorophényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo-[3.1.0]hexane

A une solution agitée de 11,08 g de (+) (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 50 ml de diméthylformamide anhydre, on



ajouta 2,5 g d'hydrure de sodium (à 54 % dans l'huile minérale) en 15 mn sous arots. On agite le mélange pendant 30 mn et on ajoute 5 ml d'iodométhane en 5 mm. On laisse le mélange reposer 15 mm, on le chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mm, on le refroidit et on le verse dans 125 ml d'eau.

5 On filtre le mélange, on le lave à l'éther de pétrole et on le sèche pour obtenir des cristaux incolores de (+) N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclo-propanedicarboximide-1,2.

A une solution agitée de 3,92 g de (+) N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml de benzène sous azote, on ajoute 20 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mm. On agite le mélange pendant 2 h à la température ordinaire, puis on le porte à reflux pendant 2 h. On ajoure avec précaution 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite pour obtenir une huile. On dissout l'huile dans 200 ml d'ether et on sature evec de l'acide chlorhydrique anhydre pour obtenir un gâteau cristallin incolore qu'on recristallise dans l'acétonitrile pour locanir la chacchydrate de (+) (p-chlorophényl)-1 méthyl-3-aza-3 bicyclo[3.1.0]-hemos sous forme de cristaum jaune-brun clair ; 7. 209-210°C ; [a] CH 3 OH = + 67°.

grateration de chi schwistis de (p-chierophényl)-1 mathul-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]-

A une solution agitée de 44,2 g de (p-chlorophényl)-1 cyclopropunadicarbonintés-1,2 dans 200 ml de diméthylformanide anhydre, on ajoute 10,0 g d'hydrure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale) en 5 mm. a ajoute lentement en agitent, en 5 mm, 20 ml d'iodométhane. On chauffe le mélange au bain-marie bouillant pendant 30 mm, on refroidit et on verse dans 500 ml d'eau. On recueille le solide par filtration et on le recristallise dans un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle pour obtenir des cristaux incolores de N-méthyl (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 racémique.

A une solution agitée de 11,8 g du produit ci-dessus dans 250 ml de benzène, sous atmosphère d'azote, on ajoute 60 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. Après 16 h de repos, on porte le mélange à reflux pendant 4 h, on le refroidit et on sjoute avec précaution 60 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On sèche la couche organique sur sulfate de sodium, puis sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite pour obtenir la base libre



sous forme d'une huile jaune pâle. On dissout l'huile dans 200 ml d'éther et en sature avec de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On recueille le solide et on le cristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des tables jaune-brun clair ; F. 180-182°C.

5 EXEMPLE 14

Préparation du chlorhydrate de benzyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A 37,4 g de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 200 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 10 g d'hydrure de sodium (a 50 % dans l'huile minérale) en agitant. On ajoute goutte à goutte 25,4 ml de chlorure de benzyle. On ajoute 20 mg d'iodure de potassium. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 2 h, puis on le verse dans l'litre d'eau pour obtenir un résidu gommeum qu'on traite avec de l'éther de pétrole pour produire le N-benzyl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux jauna pâle.

A use solution agitée de 13,87 g du produit ci-dessus dans 250 ml de benzène, sous azote, on ajoute 60 ml d'hydrure de sodium et de bis(qithoxy-2 éthoxy) eluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 10 mn. On poute le mélage à raflum pandent 5 h, on refroidit et on ajoute avec précaution 50 m. d'hydroxyde de codium 10%. On lave le couche benzénique à l'asse, on abule our sulfate de magnésium et on évapore acus pression réduite pour cotanie une felle mouvée. On disseut l'huile dans l'éther, on ajoute de l'ectde chioxydrique gazeum anhydre et on recueille le solide qu'on recristailles dans l'elecol isopropylique pour obtenir des cristaux incolores; F. 194-196°C.

EXEMPLE 15

Préparation du chlorhydrate de cyclopropylméthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane

A une suspension agitée de 61,2 g de phényl-1 cyclopropane-dicarboximide-1,2 (exemple 8 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans 2 1 de benzène, on ajoute 400 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) sous azote. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 2 h, on porte à reflux pendant 4 h, puis on agite à la température ordinaire pendant 20 h. On ajoute avec précaution 400 ml d'hydroxyde de sodium 10N en agitant. On lave deux fois la couche organique avec de l'hydroxyde de sodium dilué, puis de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir une huile ambrée. On dissout l'huile dans l'acide chlorhydrique dilué, on lave à l'éther, on filtre et

basique avec du banzana, on sacha sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore pour obtenir le phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'une huile ambrés. A une solution de 15,9 g de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]
bexane dans 100 ml de benzène et 20 ml de triéthylamine, on ajoute 11,0 g de chlorure de l'acide cyclopropanacarboxylique dans 20 ml de benzène en 5 mm. On agite le mélange pendant 30 mm et on ajoute 50 ml d'esu. On extrait la couche benzénique avec du bicarbonate de sodium dilué, puis de l'acide chlorhydrique dilué, puis de l'ecu, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir le cyclopropylcarbonyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hezane sous forme d'une huile brune.

A une solution de 11,35 g de cyclopropylcarbonyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]henana (préparé ci-dessus) dans 100 ml de benzène, on ajoute 25 ml d'hydrura de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)sluminium (solution à 70 % dans le benzène) en agitenr. On laisse le mélange reposer pendant 18 h puis en le porte à raffem pandent 2 h, on refroidit et en ajoute lentement 25 ml d'hydromyde de paddum 101. On lava la couche organique avec du chlorure de podium potent, en abehe sur sulfate de magnésium et en évapors sous forme d'une huile bross. Ca clantus satte huile dans l'éther et en fait barboter de l'acida chisthydrique gassau unhydre pour obsenir des cristaux roses en mossibabilité dans l'allest induced incorregylique pour obtenir des cristaux roses; 7. 180-155°C.

De Sager comblable, on Soit resgir le (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hamma (auample 36) avec du chicrure de cyclopropanecarbonyle pour
chicair la syclopropanacurbonyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
qu'en reduit come el-desage peur obtenir le chlorhydrate de cyclopropylméthyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux
incolores; F. 180-132°C.

EXEMPLE 16

Préparation du chlorhydrate de chânethyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une solution agitée de 9,35 g de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 50 ml de direthylformamide, on ajoute 2,5 g d'hydrure
de sodium (8 50 % dans 1 huile minérale) en 5 mm. On chauffe ce mélange
et on agite pendant 30 mm, on ajoute 0,1 g d'iodure de potassium; puis
on ajoute 9,25 g de brosure de phénéthyle. On agite ce mélange pendant 30 mm,
on chauffe au bain-marie bouillant pendant 15 mm, on agite a la température
ordinaire pendant 15 mm, puis on verse dans un litre d'eau acidifiée avec de
l'acide acétique. On extrait le mélange par le chlorure de méthylèse at on

ésium puis on évapora

combine cette solution à 50 g de silicate de magnésium, puis on évapore sous pression réduite. On applique la poudre résiduelle à une colonne de silicate de magnésium et on élue avec un litre d'éther de pétrole, 500 ml de chlorure de méthylène et un litre de chloroforme, puis on évapore pour obtenir le N-phénéthyl phényl-1 cyclopropanedicarboxímide-1,2 sous forme d'une huile incolore.

A une solution de 5,80 g du composé ci-dessi dans 50 ml de benzène, on sjoute 10 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en agitant. On laisse le mélange reposer pendant 18 h, on le porte à reflux pendant 2 h, on le refroidit et on le traits avec 10 ml d'hydroxyde de sodium 10N; comme décrit dans l'example 15, pour obtenir le produit cristallin; F. 207-209°C.

Préparation du chlorhydrate d'isopropyl-3 phényl-1 azs-3 bicyclo[3.1.0]hexane

on porte à reflum pendant 6 h un mélange de 20,6 g d'acide
phényl-l cyclopropanedicarboxylique-l,2 at 15 g de diisopropyl-l,3 urée
dans 500 al de mylème, on filtre et on chasse le solvant sous pression réduite
pour obtenir une huile. On absorbe l'audie sur du silicate de magnésium
dans 500 al de chlorure de méthylème. On dyapore le solvant pour laisser une
pendre. De ajoute la poudre à du silicate de magnésium sur un entonnoir
de Guchaer et en élem avec 500 al d'éther de pétrole, puis l'itre de chlorure
de méthylème. Ce despore le salerure de méthylème pour obtenir le N-isopropyl phisyl-l syclopropacedicarbonémide-l,2 sous forme d'une huile incolore.

de benzène, on ajoure 20 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (3 70 % dans le benzène) en agitant. On laisse le mélange reposer
pendant 13 h, on le porte à reflux perdant 2 h, on refroidit et on ajoure lente
ment 20 ml d'hydroxyde de sodium 10N, puis 30 ml d'hydroxyde de sodium 5N. On
extrait la couche organique avec de l'acide chlorhydrique dilué. On alcalinise

1'extrait aqueux avec de l'hydroxyde de sodium, on extrait par l'éther, en
sèche sur sulfats de magnésium et on fait barboter de l'acide chlorhydrique
gazeux anhydre pour obtanir une gomme qu'on triture avec de l'éther et qu'on
cristaliis o dans l'acétone pour obtenir des cristaux jaune-brun clair;
F. 141-144°C.

De façon semblable; on obtient à partir de l'acide (p-chlor phényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 et de la diphényl-1,3 urée le N-phényl phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 que l'on réduit par l'hydrure

de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (à 70 % dans le benzène) pour obtenir le diphényl-1,3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. EXEMPLE 18

Préparation du chlorh drate de (p-trifluorométhylphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane

On reprend le mode opératoire de l'exemple 6 pour transformer le p-(trifluorométhyl)phénylacétate d'éthyle en a-bromo p-(trifluorométhyl)-phénylacétate d'éthyle [E. 92-95°C (0,4 mmHg)] que l'on fait réagir avec l'acrylate d'éthyle et l'hydrure de sodium, pour obtenir le (p-trifluorométhylphényl)-l cycloproparedicarboxylate-1,2 de diéthyle [E. 108-110°C (0,2 mmHg)]. On hydrolyse par l'hydroxyde de potassium 1N pour obtenir l'acide cis-(p-trifluorométhylphényl)-l cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores; F. 161-162°C. On fait ensuite réagir ce diacide avec l'urée pour obtenir le (p-trifluorométhylphényl)-l cyclopropane-dicarboximide-1,2 sous forme de cristaux incolores; F. 164-165°C.

10

15

A une solution de 3,5 g de cet imide dans 75 ml de benzène, on sjoute 20 ml d'hydrure de sedium et de bis(méthexy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le banzène). On ports à raflum pendant 1 h, on rafroidit à le température ordinaire et on déscapose l'excès d'hydrure 2020 20 ml d'hydronyée de sodium 10M. On lave la couche benzénique à l'eau, ou sèche sur pulfate de magnésium et on dyapose sous pression réduite pour obtenir une huile ambrée. On dissout catte huile dans l'éther et on fait berborer dans le colution de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On resuelle par filtration le précipité formé et on le recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir le produit; F. 249-251°C.

Préparation du (p-chlorobenzyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir dans le benzène 19,35 g de (p-chlorophényl)-l azs-3 bicyclo[3.1.0]hemans, 10,59 g de carbonate de sodium et 17,5 g de chlorure de p-chlorobenzoyls. On évapore le benzène et on dissout le résidu pourpre foncé dans 260 ml de chloroforme et on lave successivement avec du carbonate de sodium à 5 %, de l'acide chlorhydrique 0,5N, puis de l'eau, et on sèche sur sulfate de sodium pour obtenir une huile pourpre foncé. On ajonte de l'éther pour obtenir le (p-chlorobenzoyl)-3 (p-chlorophényl)-1 /2za-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux gris (F. 98-100°C).



On dissout 15,60 g de (p-chlorobenzoy1)-3 (p-chlorophény1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (préparé ci-dessus) dans 160 ml de benzène et on ajoute goutte à goutte 55,5 g d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On porte le mélange à reflux pendant 2 h, on refroidit et on arrête lentement la réaction avec de l'hydroxyde de sodium 10N. On ajoute de l'eau, on sépare la couche organique, on lave trois fois avec de l'eau, puis on sèche sur sulfate de magnésium et de sodium. On chasse le solvant pour obtenir un solide blanchêtre; F. 88-92°C.

De façon semblable, on reduit les amides suivants par l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium pour obtenir les produits réduits correspondants :

Amides

4

(Naphtyl-2 carbonyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hemana

3 (Norbornème-5 yl-2 carbomyl)-3 (p-shlorophanyl)-1 cca-3 bicycle[3.1.0]hexame

iddiying (prank majidnyi)-1 aza-3 bioyolo-(3.1.9]hannna

Đ

(p-chlorophiny1)-1 propiologi-3 ana-3 bicyclo[3.1.0]hammas

Produits de réduction

(Naphtyl-2 methyl)-3 (p-chlorophenyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexere

(Morbornène-5 yl-2 methyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo-[3.1.0]hexane

Sthyl-3 (p-aminophény1)-1 aza-3
bicyclo[3.1.0]hexane

(p-chlorophényl)-1 propargyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On prépare les intermédiaires A, B et D ci-dessus par acylation de l'aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane correspondant avec le chlorure d'acide approprié, comme décrit dans l'exemple 19.

On prépare l'acétyl-3 (p-aminophényl)-l aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane par acétylation du (p-nitrophényl)-l aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
(exemple 34) comme dans l'exemple 19, suivie d'une réduction par le charbon
palladié dans le tétrahydrofuranne.

EXEMPLE 20

Préparation du (adamantyl-1 methyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir, comme dans l'exemple 36, un échantillon de 19,35 à de (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane, 10,59 à de carbonate de sodium et 19,87 à de chlorure de l'acide adamantanecarboxylique-1, pour obtenir le (adamantyl-1 carbonyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]- hexana acue forme d'un solide blanc : F. 163-165°C.



On traits, come décrit dans l'example 19, une portron de 17,77 g d'(adamentyl-1 carbonyl)-3 (p-chlorophényl)-1 eza-3 bicyclo[3.1.0]-haxana (préparé ci-dessus) pour obtenir une huile jaune qui cristallise sous forme d'un solide blanc par repos ; F. 72-75°C.

EXEMPLE 21

10

15

:::

::

30

Préparation du chlorhydrate d'allyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hezane

A 18,7 g de phényl-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml de diméthylformamide, on ajoute 5 g d'hydrure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale). On chauffe le mélange au bain-marie bouillant et on ajoute en 5 mm, en agitant, 9 ml de bromure d'allyle. On chauffe le mélange au bain-marie bouillant pendant 30 mm puis à la température ordinaire pendant 2 m, on verse dans l'litre d'eau et on extrait par le chlorure de méthylène. On mélange la couche organique avec 50 g de silicate de magnésium et on évapore avec un évaporateur rotatif. On ajoute ensuite 12 mélange à 200 g de silicate de magnésium sur un entonnoir de Buchner et on élus avec 1 litre d'éther de pétrole, puis 1 litre de chloroforme. On évapore la fraction chloroformique sous pression réduite pour obtenir le Partityl phányl-1 cyclopropanedicarbonimide-1,2 sous forme d'une huile incolore.

A une solution de 8,0 g de produit ci-dessus dans 70 ml de produit, on ajoute 17,5 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-strallaium (solution 2.70 % dans le bengène). On porte le mélange à reflux pendant 2 h, puis ou l'agite à la température ordinaire pendant 2 h. On traites comme décrit dans l'enseple 19 pour obtenir le produit désiré; 3. 125-128°C.

Le lieçon semblible, on fait réagir le (p-tolyl)-1 lopropanedicarboximide-1,2 (exemple 36) avec le bromure d'allyle pour obtenir le M-ellyl (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 que l'on réduit comme ci-dessus pour obtenir le chlorhydrate d'allyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo-[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 165-167°C.

De façon semblable, on fait réagir le (p-tolyl)-l cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 36) avec le bromure de propargyle, pour obtenir le N-propargyl (p-tolyl)-l cyclopropanedicarboximide-1,2 que l'on réduit comme ci-dessus pour obtenir le chlorhydrate de propargyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

15 EXEMPLE 22

Préparation du chlorhydrate d'éthyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
A 15,9 g de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane dans 20 ml de
pyridine, on ajoute 20 ml d'amhydride acétique. On laisse le mélange reposer



pendant une muit à la températura ordinaire, puis on évapore pour obtenir une huile. On dissout catts huile dans un mélange d'éther et de chlorure de méthylàna, on lava avec de l'acide chlorhydrique dilué puis du bicarbonate de sodium, en sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous forme d'un liquide embré pâle. On cristallise ce liquide dans l'hexane pour obtenir l'acétyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane; P. 63-65°C.

On traite 10,0 g d'acétyl-3 phényl-1 ara-3 bicyclo[3.1.0]hexans préparé ci-dossus dans 100 ml de benzène avec 25 ml d'hydrure de
sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans 1s benzène)
comma décrit dans l'axample 19, pour obtenir des cristeux jaune-brun pâle;
F. 143-152°C.

EXEMPLE 23

Préparation du chlorhydrate de (cyclohexylméthyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3,1.0] hoxana

On ajoute 5,4 g de phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane à 60 ml de besubne. On ajoute en agitant 4,2 g de carbonate de sodium dans 40 ml d'una. On ajoute 5,8 g de chlorure de cyclohexylcarbonyle dans 40 ml de beaulte de un agito le mélange pandant une muit. On extrait le solide huileux de le common aquemus par du chloroforme. On lave les extraits à l'eau et l'include chlorohydraque délué, on soche our sulfate de magnésium, on filtre de un include de massaltué de cyclohexylcarbonyl-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hamane : A. cl-32°C.

De capito 7,0 3 de eyelchexylcarbonyl-3 phényl-1 aza-3.

23 bicyclo[3.i.0]hemas préparé ci-desaus dans 50 ml de benzène av 13 ml d'hydraro de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) et 13 ml d'hydroxyde de sodium 10N. comme décrit dans l'example 19, pour obtenir le chlorhydrate sous forme de cristaux incolores; F. 215-219°C.

30 EXEMPLE 24

Préparation du chlorhydrate de (p-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On porte à reflux pendant 3,5 h un mélange de 2,6 g de (p-méthoxyphényl)-l cycloprepsnedicarboxylate-1,2 de diéthyle (préparé selon le procédé de l'exemple 6 à partir du p-méthoxyphénylacétate d'éthyle), 20 ml d'hydroxyde de potassium lN et 20 ml d'éthanol, puis on chasse l'éthanol par concentration. On ajoute 20 ml d'acide chlorhydrique lN, puis on ajoute des portions d'acide jusqu'à ce que le pH soit égal à 1. On extrait trois fois le mélarge par le chloroforme, on sèche et on concentre sous forme



d'un solide jaune. On repriscullies as solide dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'herane pour obtenir l'acide cis(p-méthoxyphényl)-l cyclo-propanedicarboxylique-l,2 sous forme d'un solide jaune pâle.

On porte à reflux 6,6 g de ce discide, 2,4 g d'urée et 300 ml de xylène et on agite pendant 24 h. On refroidit le mélange, on le dilue avec 25 ml de benzène, on lave à l'eau, on sèche et on concentre sous pression réduite pour obtenir un solide qu'on recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir le (p-méthoxyphényl)-l cyclo-propanedicarboximide-1,2.

On mélange 3,0 g du produit ci-dessus à 70 ml de benzène et on ajoute 20 ml d'hydrure de sedium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)sluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 5 mm et en agitant. Après avoir agité pendant 30 mm, on porte à reflux pendant 1 h, puis on refroidit le mélange et on ajoute 20 ml d'hydroxyde de sedium 10N, puis du chlorure de sodium saturé. On sèche le couche organique sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous forme d'une huile. On dissout l'huile dans l'éther et on fait barboter de l'acide chlothydrique gansum. On fecristallise le solide formé dans l'alconi isopropylique pour obtenir des tables rose pâle.

F. 174-175'C.

29 AMB-FIE 25

30

10

Présanacion ou chiomindrese du (+) phénul-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension agitée de 10 g de (+)phényl-1 cyclopropane-dicorbonimide-1,2 dans 200 ml de benzène sous azote, on sjoute 80 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthomy-2 ithomy/aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On agite le mélange à le température ordinaire pendant ? on porte à reflux pendant 4 h, on agite à le température ordinaire pendant 20 h, puis on ajoute lentement, en agitant, 80 ml d'hydroxyde de sodium 10N. On lave la couche organique avec du chlorure de sodium saturé, puis de l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on filtre. On évapore le filtrat, on ajoute de l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On recueille le produit par filtration et on le recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir des siguilles incolores ; F. 169-171°C ; [a] CH3 CH = + 68°.

Préparation du chlorhydrate de (p-chlorophényl)-1 (o-fluorobenzyl)-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir 19,53 g de (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane, 10,59 g de carbonate de sodium et 15,8 g de chlorure d'o-fluorobenzoyle



pour obtanir la (o-fluorobanzoyl)-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'une gomme brune.

On fait réagir 13,9 g d'(o-fivorobenzoy1)-3 (p-chloro-phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]homane comme décrit dans l'exemple 19 avec 50 ml d'hydrura de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)sluminium (solution à 70 % dans le benzène), pour obtenir une huile jaune clair. On traite cette base avec de l'acide chlorhydrique dans l'éthanol et de l'éther pour obtenir le chlorhydrate sous forme d'un solide blanc; F. 204-206°C.

De façon semblable, on réduit le (p-fluorobenzoy1)-3
phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane par l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy2 éthoxy)aluminium pour obtenir le (p-fluorobenzy1)-3 phényl-1 aza-3
bicyclo[3.1.0]hexane.

De façon semblable, on transforme le (m-fluorobenzoyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane en (m-fluorobenzyl)-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 27

10

15

30

25

30

35

Properation du (dichlero-3,4 phényl)-1 aze-3 bicyclo[3,1.0]hexans

On sature une solution de 59,5 g d'acide dichloro-3,4 phénylacetrique dans 500 ml d'éthenol absolu avec de l'acide chlorhydrique anhydre, puis on chauffe à reflux pandant 2 h. On concentre le mélange à 200 ml sous pression réduite, on dilue avec 200 ml d'eau et on neutralise avec de l'hydroxyde d'amaonium concentré. On entrait trois fois ce mélange aqueux avec du chloroforme. On concentre et on décolore les extraits chloroformiques pour obtenir le dichloro-3,4 phénylacetate d'éthyle sous forme d'une huile jaune.

Dans un ballon à trois cols, muni d'un agitateur en Nichrome et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 7.0 g de dichloro-3,4 phénylacétate d'éthyle, 5,9 g de N-bromosuccinimide, 0,1 g de peroxyde de benzoyle et 150 ml de tétrachlorure de carbone. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 18 h, on refroidit et on filtre. On concentre le filtrat de tétrachlorure de carbone sous pression réduite pour obtenir un liquide orangé, foncé. On distille sous vide à 115-120°C (0,5 mmHg) pour obtenir l'a-bromodichloro-3,4 phénylacétate d'éthyle sous forme d'un liquide jaune pâle.

On transforme ce produit en cis(dichloro-3,4 phényl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diéthyle selon le procédé de L.L. McCoy, J.A.C.S., 80, 6568 (1958).

On porte à reflux pendant 6 h un mélange de 150 g de ce diester et 66 g d'hydroxyde de potassium à 85 % dans 500 ml d'éau et 500 ml d'éthanol, puis on refroidit par la glace. On extrait la matière huileuse dans l'éther et on scidifie la couche aqueuse avec 100 ml d'acide chlorhydrique 12N. La couche huileuse inférieure cristallise lentement pour donner un gâteau cristallin incolors. On recristallise ce gâteau dans un mélange d'éthanol et d'acétat d'éthyle pour obtenir des cristaux incolores d'acids (dichloro-3,4 prényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2.

On porte à reflux pendant 6 h un mélange de 30,3 g de ce discide et 12,6 g d'urée dans un litre de xylène. On chasse le solvant sous pression réduite et on met le résidu cristallin en suspension dans l'enu. On recueille les cristeux incolores par filtration, on lave à l'eau et on sèche à l'air pour obtenir le (dichloro-3,4 phényl)-1 cyclopropane-diexabutimide-1,2.

A 40 ml d'une solution iM de borane dans le latrahydrofuranne, en ajoute en agitant sous atmosphère d'azote à 0°C une solution
de 2,36 g de cot àmide dons 50 ml de tâtuchydrofuranne, en 15 mm. On chauffe
le colution au bain-much benilliant pardant 1 h, puis en la refroidit par
me place et un ajoute 20 ml d'oride chlorhydrique 5M, puis en chasse le
littripérofuranne cous present réduité. Ca electionies le résidu avec 75 ml
littripérofuranne de codina 5M et en outrait par l'isher. On sèche l'extrait sur
publics le magnicium, ca filtre et en partie le filtret avec de l'acide
chlorhydrique. En mouraille par filtraction les cristaux précipités et en
les souristallies dans l'alecol despresydique pour obtenir 1,70 g de
chlorhydrate de (dichlore-3,4 pasnyl)-1 ses-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous
forme de cristaux incolores ; F. 180-181°C.

On reduit les imides aulvants préparés comme ci-dessus en les aza-3 bicyclo[3.1.0]hexares correspondants :

Imides .

15

25

(p-Sthylphenyl)-1 cyclopropanedicarburimide-1,2 ; F. 102-104°C

(p-hexylphenyl)-1 cyclopropanedicarbozimide-1,2; P. 115-117°C

(n-toly1)-1 cyclopropanedicarbogimide-1,2; F. 164-166°C

(p-brocophényl)-1 cyclopropanedicarboximids-1,2 ; Y. 150-151°C

(p-fluorophenyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F:/146-148°C

Produits de réduction

chlorhydrate de (p-ethylphenyl)-1 aza-3 bicyclo[3,1.0]hexane; F. 207-209°C

chlorhydrate de (p-hexylphenyl)-l aza-3 bicyclo[3,1,0]hexane; F. 181-183°C

chlorhydrate de (n-tolyi)-Lasa-3 bicyclo[3.1:0]herane F-129-131°C

chlorhydrate de (p-bromophanyl)-1 aza-3 bicyclo[3,1,0]haxme;

r. 231-233°C

chlorhydrate de (p-flunrophényl)-l eza-3 bicyclo[3,1.0]herane ; Y 170-172°C On opere comme ci-dessus pour transformer le N-benzoyl (p-bromophényl)-l cyclopropanedicarboximide-1,2 obtenu par réaction du (p-bromophényl)-l cyclopropanedicarboximide-1,2 et du chlorure de benzoyle, comme dans l'exemple 14, en benzyl-3 (p-bromophényl)-l aza-3 bicyclo[3.1.0]5 hexane; F. 69-70°C.

EXEMPLE 28

Préparation du chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo-[3.1.0]hexane

On dissout 92,3 g de m-anisidine dans 225 ml d'acide chlorhydrique concentré, 150 ml d'eau et 150 g de glace et on refroidit à 0°C. On soumet le mélange à une diazotation ménagée en agitant énergiquement entre O et 5°C evec 52,5 g de nitrite de sodium dans 120 ml d'eau. On ajoute ensuite ce mélange à 83,25 g de N-méthylmaléimide dans 225 ml d'acétone à 0°C. On ajuste la pH à 3,0 et on ajoute en une seule portion 15 25,5 g de chlorure cuivreum, puis 200 ml d'acétone en agitant. On évapore l'apitona et on décente la couche aqueuse pour obtenir un résidu noir qu'on fant bouillir avec 1 litre do beazène, qu'en sèche sur sulfate de magnésium וני בידי בכיקף בכיקף במו סמנסתמסוב לם Buchmar reufermant 50 g de silicate il cipascius activi. Sa fait bomiller la minida avec i litre de benzène se na filione our de milloste de magnéries sorivé. On évapore le filtrat inati pous prospiem miduato, pula ou chamilo pundant 10 an avac 100 ml de Northedna-2, 3 pour anouses la déchierhydrotusien. On combine cette solution) 300 ml d'ess et 400 ml de pyridine et en filtre. On presse le gâteau estimilità pens shapper l'hulla noire, puis en la porte à ébullition avec 300 al d'isbarol à 90 %. On refroidit et en filtre pour obtenir le (m-méthoxyphinyl)-2 N-mathylmaldimide acus forme de cristaux orangés ; F. 138-146°C.

Ca transforme co produit en (m-méthoxyphényl)-1 N-méthylcycloproparedicarboximida-1,2 selon le procédé de P.T. Izzo, J. Organic Chemistry, 28, 1713 (1963).

A un mélange de 3,0 g de cet imide dans 70 ml de bensène, co ajoute 20 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en 5 mn sous azote et en agitant; On agité le mélange pendant 30 mn on le porte à reflux pendant 1 h, on le refroidit et en ajoute 20 ml d'hydroxyde de sodium 10% puis du chicrure de sodium saturé. On sèche la couche organique sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore pour obtanix des cristaux qu'on racristallise dans l'éther. On fait réagir avec l'acide chlorhydrique gezeux et en recristallise dans l'alcoolisopropylique pour obtenix le chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 méthyl-3 axs-3 bicyclo[3,1.0]hexane cristallin ; F. 168-150°C.

EXEMPLE 29

Préparation du chlorhydrate de (+) phényl-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir un mélange de 10 g de (+); nényi-1 cyclopropanedicarboximide-1,2, 2,67 g d'hydrure de sodium (à 50 % dans l'huile minérale), 50 ml de diméthylformamide et 5 ml d'iodure de méthyle et on le verse dans 500 ml d'eau. On extrait ce mélange par le chlorure de méthylène, on lave à l'eau, on sèchs sur sulfate de magnésium et on évapore. On adsorbe le résidu sur du silicate de magnésium activé sur un entonnoir de Buchner et on lavé avec 250 ml de benzène. On lave l'éluat avec 500 ml de chlorure de méthylène 2t on évapore pour obtenir des cristaux verts de (+)phényl-1 N-méthylcyclopropanedicarboximide-1,2.

On fait résgir 3,0 g de cet imide dans 70 ml de benzène arbydre avec 20 ml d'hydrura de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène). On agite le mélange pendant 15 mm à la température ordinaire, puis on la chausfe au bain-marie bouillant pendant 15 mh. Après refroidissement, en traite le mélange réactionnel comme décrit dans l'exemple 12 pour obtenur le chlochydrate de (+)phényl-1 méthyl-3 aza-3 biepplo[3.1.0]hemans sous domns de prioteur; 7. 188-190°C; [a] CH 3 CH = +72°.

20 <u>Prinavation de calorhydrate de (chicro-à c.c.c-trifluoro m-tolyl)-1 aza-3</u> bisvilo[3.1.6]herone

On repromi le mois opinatoire de l'exemple 6 pour transformer le (chloro-6 c,c,c-inifinoro m-tolyl)acétate de méthyle en bromb(chloro-4 c,c,c-trifinoro m-tolyl)acétate de méthyle que l'on fait réagir avec un mélange d'occylate de méthyle et d'hydrure de sodium pour obtenir le (chloro-4 a,a,c-trifinoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de direthyle. On hydrolyse par l'hydroxyde de potassium lN pour obtenir l'acide cis-(chloro-4 a,a,c-trifinoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores; F. 167-169°C, puis on fait réagir le discide avec de l'urée pour obtenir le (chloro-4 a,a,c-trifinoro m-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux incolores; F. 123-124°C.

A une solution de 128 g de (chloro-4 a,a,c-trifinoro

m-toly1)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 10 ml de benzène, on ajouts
1,0 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)sluminium (solution
5 à 70 % dans le benzène). On porte à reflux pendant 1 h, on refroidit à la
température ordinaire et un uccompose l'excès d'hydrure avec 1 ml d'hydroxyde
de sodium 108. On lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate
de magnésium et qu évapore sous pression réduite pour obtenir une huile

ambrée. On dissout cette huile dans l'ather et on fait barboter dans la solution de l'acide chlorhydrique anhydre. On recueille le précipité obtenu par filtration et on le recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate de (chloro-4 a,a,a-trilluoro m-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. On purifie le chlorhydrate par recristallisation dans l'acétonitrile pour obtenir des cristaux incolores; F. 164-166°C. EXEMPLE 31

Préparation du chlorhydrate de diméthyl-3,6 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une solution agitée de N-méthyl méthyl-3 cyclopropanedicarboximide-1,2 (exemple 2 du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 166 571) dans le benzène, on ajoute de l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium (solution à 70 % dans le benzène) en plusieurs minutes. On agite cette solution à la température ordinaire pendant plusieurs heures, on porte à reflux pendant 1 h, puis on refroidit, on combine avec de l'hydroxyde

de sodium et on traite avec conversion en chlorhydrate comme décrit dans l'exemple 11 pour obtenir le produit désiré.

EKEMPLE 32

10

20

25

Ridaration du (p-nestamidophényl)-1 sthyl-3 azz-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une subparation l'athyl-3 (p-aminophényl)-1 aza-3 bioyale[3.1.0]hauana (amanpla 19) dana l'amétata de sodium aqueux, on ijouta da l'ambydaide soditque. On chauffe au bain-marie bouillant pendant plantaur, missare, puis on filtre pour obtenir le produit désiré.

EXEMPLE 33

Préparation du (n-hydronyohémyl)-1 mathyl-3 ana-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On porte à raflur pendant plusieurs heures une solution de (m-mathemyphényl)-1 méthyl-3 and-3 bicyclo[3.1.0]hexane dans l'acide bremhydrique à 48 %, puis on alcalinise la solution avec du bicarbonate de sodium. On recueille le phénol désiré par filtration.

A une suspension agitée de 20,6 g d'acide phényl-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 dans 25 ml d'acide sulfurique concentré à 0°C, en ajoute 15 ml d'acide nitrique concentré en 30 mm. On agite ensuite la solution obtenue à la température ambiente pendant 30 mm, puis on la verse sur de la glace. On recristallise le produit cristallin dans un mélance d'hexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir l'acide (p-nitrophényl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores; F. 138-164°C.



On transforme la discide ci-dassus en (p-mitrophényl)-l cyclopropamedicarboximide-1,2; 7. 171-173°C, selon le procédé décrit dans l'exemple 6.

On ajoute une solution de l'imide ci-dessus dans

le tétrahydrofurance à une solution lM de borane dans le tétrahydrofurance
à 0°C sous azote. On porte la solution à reflux pendant 1 h, on refroidit à 0°C,
puis on ajoute de l'acide chlorhydrique 6N. On chasse le tétrahydrofurance
scus pression réduite et on soumet la matière résiduelle à une distribution
entre l'éther et l'hydroxyde de sodium. On sèche la solution éthérée

renfermant la (p-mitrophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sur sulfate
de magnésium et on filtre, puis on ajoute au filtrat de l'acide chlorhydrique
pour obtenir le produit sous forme d'un solide brun ; F. 215-217°C.
ENEMPIE 35

Préparation du chlorhydrate d'(o-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

15

20

25

On porte à reflux pendant 20 h un mélange agité de 26,9 g d'o-chlorophénylacétate de méthyle, 36,0 g de N-bromosuccinimide at deux gouttes d'acide bromhydrique à 48 % dens 500 ml de tétrachlorure de merbone, puis on filtre sur silicate de magnésium. On évapore sous pression délaite pour obtanir l'o-bromo o-chlorophénylacétate de méthyle sous forme des siquide de coulour paille.

A une suspension agités de 4,8 g d'hydrure de sodium de 50 % dess l'huile minérale) dans 100 ml d'un mélange 1/1 de benzène et de 3,3-diméthyléormemide, on ajoute un mélange de 26,3 g du bromoester ci-dessus et 3,39 g d'acrylate de méthyle un 30 mm. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 4 h, puis on décompose l'excès d'hydrure de sod en avec 2 ml de méthanol et on verse le mélange dans 500 ml d'eau. On lave la couche organique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir l'(o-chlorophényl)-l cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle sous forme d'une huile brune.

On porte à reflux, pendant 6 h, 17,35 g du diester ci-dessus et 200 ml d'hydroxyde de potassium IN dans 50 ml d'éthanol. On réduit le volume de la solution à moitié sous pression réduite et on acidifie pour obtenir l'acide (o-chlorophényl-l cyclopropanedicarboxylique-l,2 sous forme d'une huile brune.

On porte à reflux pendant 6 h un mélange de 10,0 g du diacide ci-dessus et 3,4 g d'urée dans 500 ml de xylène. On lave la solution à l'eau et au bicarbonate de sodium, puis on sèche sur sulfate de magnésium pour obtenir un solide jaune-brun. On recristallise dans l'éthanol pour



chremir la (o-chlorophinyl)-1 cyclopropanedicarboximida-1,2 sous forms do cristaux incoloras ; F. 154-156°C.

A 1,35 g de l'imide ci-dessus dans 30 ml de benrène, on sjoute 9 ml d'hydrure de sodium et de bis(néthoxy-2 éthoxy) aluminium (solution à 70 % dans le benrène) en 2 mm et en agitant. On agite la solution à la température ordinaire pendant 15 mm, puis on le porte à raflux pendant 30 mm. À la solution refroidie, on ajoute 10 ml d'hydroxyde de sodium 10% et on lave la couche benzénique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on filtre. On évapore le filtrat sous pression réduite et on dissout l'huile résiduelle dans l'éther et on ajoute à cette solution de l'acide chlorhydrique gazeux anhydre. On recristallise le produit précipité dans l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate d'(o-chlorophényl)-1 ass-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 138-190°C.

is Insepte 36

Pribaration du chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aga-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A 120 g d'acide p-tolylacétique, on ajoute 230 ml de chlorura de thiomyla et on leisse la solution reposer à la température profitation pendant 2 h, puls on chauffe & 50°C pendant 1 h. On ajoute & cette la ca gorre de mélange à meflux au bain d'huile à 90°C pendant 1 h. On thighers 30 al de chlorure de thiotyle et on poursuit le reflux pendent 45 mm. In illustille to malange sous pression raduits pour éliminer 250 ml de chlorure la alvionyle en un verse le liquide répiduel en 15 mm dans 500 ml de méthanol field, an agliant at an refroidissant par la glace. On évapora catta solution sous pression réduite pour obtenir une huile foncée qu'ou dissout dans 100 ml de chloroforme. On lave la solution avec 500 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et ou filtre. On évapore le filtrat sous pression réduite pour obtenir une huile foncée qu'on distille pour obtenir 94 g du bromoester sous forme d'un liquide jaune pâle ; E. 115-120°C (0,05 milg). Un fait ensuite réagir le liquide jaune pâle avec un mélange d'acrylate de méthyle et d'hydrure de sodium dans l'éther (comme dans l'exemple 6) pour obtenir le cis-(p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle; F. 58-59°C. On hydrolyse par l'hydroxyde de potassium IN, puis on acidifie par l'acide chlorhydrique (comme dans l'exemple 6) pour obtenir l'acide cis-(p-toly1)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de cristaux incolores ; F. 188-190°C. On fait ensuite reagir ce diacide avec de l'urée (comme dans l'exemple 6) pour obtenir le (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 sous forme de cristaux jaune pale ; F. 82-85°C.



A un milange de 20,1 g de cet imide dans 600 ml de benzène, on ajoure 160 ml d'hydrurs de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)-sluminium et on poursuit la réaction comme dans l'exemple 8, puis on décompose l'excès de réactif avec 160 ml d'hydroxyde de sodium 10M. On lave la couche benzinique à l'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on filtre. On évapore le filtrat sous pression réduite pour obtenir une huile foncés qu'on dissout dans l'ether, puis on fait barboter de l'acide chlorhydrique anhydre dans la solution. On recueille le précipité formé par filtration et on le recristallise dans un mélange d'acétonitrile et de méthanol pour obtenir 12,1 g de chlorhydrate de (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de tables brun-jauna pâle ; F. 207-208°C.

On opère comme dans l'exemple précédent pour préparer à partir du (p-cumyl)-l cyclopropanedicarboximide-1,2 ; F. 147-148°C, le chlorhydrate de (p-cumyl)-l aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 231-232°C.

On réduit les imides suivants pour obtenir les

chlorhydrates d'amines correspondants :

Imides

(a, a, a-trifluoro a-tolyi)-l eyelopropanadicarboximida-1,2 ; F. 94-95,3°C

(hereno-3 mathemy-1 pasayi)-1 uyolopropasadinambagimido-1,2 ; 3. 184-18990

(o-toly1)-1 cyclopropanedicarboximids-1,2

(p-cyclohemylphenyl)-i cyclopropona-dicarbomimide-1,2

(biphényl-4)-l eyelepropanadicarboximide-1,2

Aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanes

chlorhydrate d'(a,a,a-trifluoro m-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hamans; F. 146-148°C

chlorhydrate de (brozo-3 méthoxy-4 phényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]- hoxane : F. 108-211°C

chlorhydrate d'(o-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

(p-cyclohamylphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

(biphényl-4)-l aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane

30 EXEMPLE 37

15

25

Préparation du chlorhydrate de (4) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On dilue une solution de 94,8 g d'acide (p-tolyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 racémique (exemple 36) et 73,8 g de (-) a-(naphtyl-1) éthylamine dans 300 ml de tétrahydrofuranne avec 300 ml d'éther éthylique et on laisse reposer à la température ordinaire jusqu'à ce que la cristallisation soit achevée. On filtre le mélange et on lave les cristaux recueillis avec du tétrahydrofuranne froid pour obtenir 4,95 g d'un sel constitué d'un équivalent molaire d'acide (+) (p-tolyl)-1 cyclopropane-dicarboxylique-1,2 et d'un équivalent molaire de (-) a-(naphtyl-1)éthylamine. On agite le sel avec une solution d'hydroxyde de sodium et de 1'éther. On acidifie la phase aqueuse avec de 1'acide chlorhydrique 12N et on recueille

le produis par filaration pour abtenir 25,0 g d'acide (+) (p-tolyl)-l cyclopropanedicarbonyllque-l,2 sous forme de cristaux incolores; $[a]_{D}^{CH} = 192^{\circ}$.

On porte à reflux et on agite, pendant 5 h, 15,0 g d'acide (+) (p-tolyl)-l cyclopropanadicarboxylique-l,2, 6,6 g d'urée et 500 ml de xylène. On filtre ensuite le mélange réactionnel à chaud et on évapore le filtrat sous pression réduite pour obtenir le (+) (p-tolyl)-l cyclopropanadicarbonimide-l,2 sous forms de cristaux incolores ; F. 148-155°C.

On mélange 14 g du produit ci-dessus à 420 ml de benzène et on ajoute en 15 mn en agitant 112 ml d'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy) aluminium (solution à 70 % dans le benzène). Après 1,5 h de reflux, on refroidit le mélange et on ajoute 160 fil d'hydroxyde de sodium 10N. On sèche la couche organique sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore pour obtenir une huile. On dissout l'huile dans l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On recristallise le solide formé dans l'acétoaltrile pour obtenir le chlorhydrate de (+) (p-toly1)-1 222-3 bicyclo[3.1.6]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 208-210,5°C ; [a] 100 cl. 300 cl. 400 cl. 500 cl.

On positive le discide racémique ci-dessus avec une discidi iquivalente de brucias dens l'Ethanol pour obtenir un sel constitué d'un équivalent tolaire d'hecide (-) (p-toly1)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 et d'un équivalent têla me de bruciae : $[a]_0^{GR} e^{GR} = -46^\circ$. On traite le sel cours oil-dessus paou obtenir l'acide (-) (p-coly1)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sous forme de crusteur incolores ; $[a]_0^{GR} e^{GR} = -189^\circ$.

in operant correctives, on transforme l'acide (-) (p-colyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 en (-) (p-colyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 en (-) (p-colyl)-1 cyclopane-dicarboximide-1,2; F. 145-148°C; $[\alpha]_D^{CH}3^{CH}=-74^\circ$, puis on réduit comme ci-dassus pour obtenir le chlorhydrate de (-) (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexane sous forms de cristaux incolores; F. 204-207°C; $[\alpha]_D^{CH}3^{OH}=-64^\circ$.

ekemple 38

10

15

Préparation du chlorhydrate de méthyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium un mélange
de 4,19 g de chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane et 20 ml
d'eau et on extrait le mélange avec de l'éther, puis on évapore l'éther pour
obtenir une huile. On combine l'huile à 40 ml d'acide formique à 97 % et
35 ml de formaldéhyde à 37 %, puis on chauffe la solution au bain-marie
bouillant pendant 2 h. On refroidit la solution, on l'alcalinise avec de

l'hydroxyde de sodium, puis on extrait par l'éther. On sèche l'extrait sur sulfate de magnésium, on filtre et on mture le filtrat avec de l'acida chlorhydrique. On recueille les cristaux précipités et on les recristallise dans l'alcool isopropylique pour obtenir le chlorhydrate de méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1 0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 197-198°C.

On paut également transformer comme ci-dessus les amines suivantes en les dérivés de type N-methyle correspondants :

Amines

Dérivés de type N-méthyla

- (+) (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.C]hexane
- (+) methy1-3 (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane
- (-) (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexans (-) mathy1-3 (p-toly1)-1 aza-3
 - bicyclo[3.1.0]hexane

EXEMPLE 39

10

15

25

Préparation du chlorhydrate de (p-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A une suspension de 7,2 g (0,15 mole) d'hydrure de sodium (dispersion dans l'huile à 50 %) dans 170 ml de N,N-diméthylformanide entre 0 et 5°C, on ajoute une solution de 10,1 ml d'éthanethiol dans 85 ml de N, N-diméthylformamide en 15 mm. On rajoute 3,16 g d'hydrure de sodium, puis 14,4 g de chlorhydrate de (p-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. Après addition de 40 ml de H,N-diméthylformanide, on porte la mélange à ruflux pendant 4 h, puis on chasse le solvant. On dissout le résidu dans

150 ml d'eau et on extrait l'huile minérale par l'éther. On acidifie la solution aqueuse avec de l'acide acétique et on recueille les cristaux précipités par filtration pour obtenir 9,8 g de formyl-3 (p-hydroxyphényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux jaune-brun ; P. 166-167°C.

On chauffe au bein-marie bouillanc pendent 3 h sous atmosphère d'azote une solution de 4,50 g du dérivé de type N-formyle ci-dessus dans 40 ml d'hydroxyde de sodium 1,25N. On neutralise la solution refroidie avec de l'acide acétique et on filtre pour obtenir 3,30 g de l'amine sous 30 forms d'une poudre jauns-brun ; F. 174-177°C. On dissout cette poudre dans 20 ml d'éthanol absolu et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution. On evapore le liquide por obtenir 3,78 g de chlorhydrate de (p-hydroxyphenyl) aza-3 bicyclo[3:1,0]hexane sous forme de cristaux jaunebrun ; F. 195-196°C.

EXEMPLE 40

Préparation du chlorhydrate de (m-hydroxyphényl)-1 axa-3 bicyclo[3.1.0]hexane En operant come decrit dans l'exemple 39, on transforme le chlorhydrate de (n-methoxyphenyl)=1-exa-3-bicyclo[3,1:0]hexans en formyl-3 (m-hydroxyphdnyl)-1 and-3 bicyclo[3.1.0]hexane ; F. 129-130'C. On hydrolyse

ce composé par l'hydroxyde de sodiem comme décrit ci-dessus pour obtenir le chlorhydrata de (m-hydroxyphanyl)-1 sza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme da cristanx jaune-brun pale ; F. 209-210°C.

EXEMPLE 41

5 Préparation du chlorhydrata de (p-éthoxyphényl)-l aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane A un milange agité de 1,0 g de formyl-3 (p-hydroxy-Flenyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexame at 0,7 g de carbonate de potamsium dans 25 ml d'éthanol absolu, on ajoute une solution de 3,2 g d'iodure d'éthyle dans 10 ml d'éthanol absolu. On porte le mélange à reflux pendant 2 h, puis on la filtre et on l'évapore. On combine le mélange résiduel de cristaux et de liquide avec de l'eau, puis on extrait par le chloroforme et on sèche l'extraît sur sulfate de ragrésium, puis on évapore pour obtenir 1,0 g d'un liquide viequeux incolora qui cristallise per repos. On recristallise dans l'hèmara pour obtenir 0,31 g de cristaux incolores de formyl-3 (p-éthoxy-

phinyl)-1 nan-3 bloyclo[3.1.0]hemono ; F. Ad-51°C. On chauffa au bain-marke bouillant pendant 30 mm une solution do 2,0 g do sa composé dema 50 al d'éthanol et 20 ml d'hydroxyde la apdica Sil, pula un chassa l'istimuel sons pression réduite. On extrait la rábila par l'éthan et en stabe l'antrait une sulfata de magnésium, en 20 filtra gris on Aragona peur obbanir la (p-imbryphenyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-Province done double de emisseum dusobouse ; 7, 42-49°C. On combine cas orthogon à de Classide chiloshyarique desa l'ambient pour obtenir le chilorhydrate do (p-ickeryjaleyl)-1 280-3 Dieyslo[0.1.0]hemone sous forme de cristaux

EXEPTE 42

incologio ; 7. 193-193°6.

Priparation du chloshydrate de phicyclel asa-3 bicyclo[3.1.0]hexane On ajours was solution de 9,00 g d'acide cis-phényl-l cyclopropanedicarboxylique-1,2 duam 100 ml de tétrahydrofuranne a 180 ml de borane la dans le tétrahydrofuranne à 0°C sous azote en 15 mm. On 30 mintiont la solution à la température ordinaire pendant 30 mm, puis en la porte à raflux pandant 4 h. Après avoir rafroidi le mélange réactionnel par la glace, on ajoure 50 ml d'acide chlorhydrique 6N et on chasse la tétrahydrofuranna sous pression réduite. Ca alcalinise le résidu aqueux avec de l'hydroxyda de sodium et on extrait par l'other: On sèche l'extrait sur 35 carbonate de potassium et on évapore la solution filtrée pour obtenir 7,7 8 da cis-phéryl-I cyclopropane-1,2 dimétharol



On refroidit à -10°C une solution de 6.00 g du diol ci-dessus dans 335 ml de dichlorcméthans et 14 ml de triéthylamine et on l'ajoute à 8,45 g de chlorure de mathant ulfonyle en 15 mm. On agite à la température ordinaire pendant 30 mm, puis on lave avec de l'acide chlorhydrique dilué froid, puis de l'esu froide et, finalement, une solution de bicarbonate de sosium à 10 %. On sèche la solution organique sur sulfata de magnésium et on évapore la solution filtrée pour obtenir 8,40 g de diméthanesulfonate sous forme d'une huile jaune pâle. On combine une solution de cette huile dans 160 ml de tétrahydrofuranne à 1,0 g de sodamide et on porte le mélange à reflux puis on filtre. On évapore la 10 solution pour obtenir le phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme d'un liquide incolore. On transforce cette emine en le chlorhydrate avec de l'acide chlorhydrique dans l'étherol pour obtenir le chlorhydrate de phényl-l aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient le produit sous forme de cristaux incolores ; F. 166-167°C. 15 EXELUTER 43 Prinaracion du chlorhydrata de (a-chlorophenyl)-1 céthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]-

On approud la moda spiratoire de l'exemple 10 pour obtanio, a passar du (m-chlorophinyl) -l d- dabyloyolopropanedicarboximide-1,2, 3. V9-V0°C, pudgard & partir in (a-callupper-y0-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 -(woodspla d) at de l'icoleta de déunyle, le chlorhydrate de (m-chlorophényl)-1 nashya-3 ona-3 blayelo[3.1.0]homana acup deman de oristaux incolores; 7. 130-192°0.

EXEMPLE 54 23

Priparation du (p-chlorophényl)-1 dthyl-3 aca-3 bicyclo[3.1.0]hexane

Selon la process du l'example 19, on fait réagir le (p-chlorophényl)-1 ass-3 bicyclo[3.1.0]hemana (exemple 1) avec le chlorure l'acétyle pour obtenir l'acétyl-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]-30 herane que l'on transforme en (p-chlorophényl)-1 éthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]harane qu'en obtient sous forme d'une huile brune.

EXEMPLE 45

35

Préparation du fumarate da [bis(a-fluorophényl)-4,4 butyl]-3 phényl-1 eza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On agire jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement d'hydrogène un melange d'hydrure da sodium et de phényl-1 cyclopropanadicarbeximide-1,2 (brovet des Stafs-Unis d'Amerique nº 3 166 571) dans le N, N-directhylformanide anhydre, On ajoute du chloro-1 bis(fluoro-4 phényl)-4,4 butane at on agite le melange pendant 20 h à la température ordinaire, puis

on le chauffe pandant une durée brève à 100°C. On combine le mélange avec de l'ean, en extrait par l'éther, puis on évapore l'extrait pour obtenir le N-[bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl]phényl-1 cyclopropanedicarboxinide-1,2 sous forme d'un produit vitreux incolore.

On réduit le composé ci-dessus comme dans l'exemple 10 et on combine la base à l'acide fumarique pour obtenir le fumarate de [bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl]-3 phényl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores. P. 153-155°C.

Comme ci-dessus, on transforme le (p-chlorophényl)-1

10 cyclopropanedicarboximide-1,2 (brevat des Etats-Unis d'Amérique n° 3 344 926)

en N-[bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl] (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2; F. 98-99°C. On réduit ce composé comme dans l'exemple 27

at on combine la base à l'acide fumarique pour obtenir le fumarate de
[bis(p-fluorophényl)-4,4 butyl]-3 (p-chlorophényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]
15 haxana sous forme de cristaux incoloras; F. 152-154°C.

Préparation du chlochydrata de f(p-fluorobenzoyl)-3 propyl]-3 phényl-1 aza-3
ple celef(), i_0Therate

1/2.PLY 45

De porte à reflui pendant 24 h un mélange de 15,9 g

10 partique de partique de partique (annople 9), 20,1 g de 7-chloro

primer de type phinome et 10 mg délochers de poblecium dans 100 ml de toluème.

10 filette prun abtenir li,6 g de chlorhydrate de phinyl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]
level e ; 7, 155-157°C. On érapour le filitant pour obtenir une huile brune

que l'es atablite à l'acide chlorhydrique 20 et du chloroforme. On recueille

25 par filitaries les cristaux dormés dans la couche de chloroforme et on les

recristallice dans l'éthanol pour obtenir 3,10 g de chlorhydrate de

[(p-finorobenzoy1)-3 propyl]-3 phinyl-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane sous

forme de cristaux jaune-brun pale ; F. 151-153°C.

On fait réagir du m-méthoxymhényl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexans
On fait réagir du m-méthoxymandélate de méthyle avec
du tribromura de phosphore, selon le procédé de I.P. Beletskaya, Zh. Obshch.
Khim., 34, 321 (1964) pour obtenir le bromo(m-méthoxymhényl)acétate de
méthyle sous forme d'un liquide jauns pâle que l'on utilise ci-après sans
purification complémentaire.



De Taçon semblable, on paut transformer les esters mandéliques suivants en les broncesters correspondants :

Esters mandéliques

(p-hexyl)mandélate d'éthyle (p-isopropyl)mandélate d'éthyle (m-méthyl)mandélate de méthyle (o-méthyl)mandélate de méthyle

Bromoesters

bromo(p-hexylphényl)acétate d'éthyle bromo(p-cumyl)acétate d'éthyle bromo(m-tolyl)acétate de méthyle bromo(o-tolyl)acétate de méthyle

On porte à reflux pendant 16 h un mélange de 37.0 g de (m-methoxyphenyl)-1 cyclopropanedicarboxylate-1,2 de dimethyle (prepare selon le procédé de l'exemple 6 à partir du bromo(m-méthoxyphényl)acétate de methyle et de l'acrylate de methyle), 20 g d'hydroxyde de potassium et 200 ml d'un mélange 1/1 d'eau et de méthanol. On ajoute par portions de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à ce que le pH soit égal à 1. On entrait trois fois le mélange à l'éther, on sèche et on concentre pour obsamin l'acide cis-(m-méthoxyphémyl)-1 cyclopropanedicarboxylique-1,2 sono forme d'une genne jaune pale.

On porte à reflum et on egite, pendant 5 h, 34,7 g de ou slacida, 12 g d'unse et 750 mi de mylène. On restroidit le mélange et on Mariate la solution surnegeante que l'on filtre sur silicete de magnésium, pol : na sundentre le filtrat sons presoles riduits sons force d'un solide quibe tabulatealise dans l'Ethanol pour obtooit le (m-séthoxyphényl)-1 aya wyongama lipasbominida-1,2 ; F. 125-127°C.

On milange 3,0 g du produit ci-dessus avec 75 ml de bannana at on ajouta en 5 mm om ogitoms 20 ml d'hydrunt de sodium et de bis-(machony-2 achony) aluminium (colution à 70 % dans le benzène). On plus pendent une demi-heure et on porte à reflux pendant 1 h, puis on refroidit le mélange et en ejoute 20 ml d'hydroxyde de sodium 10%, puis du chlorure de sodium saturé. On lave la couche organique à l'eau, puis on la sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous forme d'une huile. On 30 dissort l'huilo dans l'éther et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux. On recristalliss le solide formé dans l'acétonitrile pour obtenir le chlorhydrate da (m-méthoxyphényl)-1 aza-3 bicylo[3.1.0]hexane sous forme de cristaux incolores ; F. 150-152°C.

EXEMPLE 48

15

25

Préparation du chlorhydrate de (m-hydroxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexare

On combine le chlorhydrate de (m-méthoxyphényl)-1 méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane avec de l'hydrure de sodium et de l'éthanethiol

dans le II, H-dimithylformamide, comme dans l'exemple 40, pour obtenir le chlorhydrate de (m-hydroxyphényl)-l méthyl-3 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

Préparation du chiorhydrate de [(p-méthoxyméthy1)phény1]-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]

5 hexane

10

15

32

23

30

Ç,

35

On irradic avec une lampe au tungstène de 500 W pendant 2 h un mélange de 2,48 g de cis-(p-tolyl)-l cyclopropanedicarboxylate-1,2 de diméthyle (exemple 36), 1,78 g de N-bromosuccinimide et 5 mg d'azabis-isobutyronitrile dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. On filtre et on évapore le filtrat pour obtenir le cis-(α -bromo p-tolyl)-l cyclopropane-dicarboxylate-1,2 de diméthyle sous forme de cristaux jaune-brun que l'on utilise dans la transformation suivante sans purification complémentaire.

On agite le dérivé bromobenzylique ci-dessus avec une solution de méthylate de sodium dans le méthanol pendant 2 h, puis on porte à reflux pendant 3 h et on évapore le méthanol. On soumet le résidu à une opération de partage entre l'eau et le dichlorométhane et on évapore la relution organique pour obtenir le cis[(p-méthoxyméthyl)phényl]-1 cyclo-propanaditarbomylate-1,2 de diméthyle sous forme d'une huile foncée qu'on utilitée dans le préparation suivante sons purification complémentaire.

On hydrolyse is disstar prácédant avec de l'hydroxyde de partission a de l'éthanol, comme dans l'emphable à, pour obtenir l'acide dissiffe-deshousdathyl)phinyl]-l cyclopropanadicasboxylique-1,2 sous forme d'assiavils bassa.

On porte l'acid: dicarboxylique précédent à reflux pris de l'unité dans le mylène, comme dans l'amempl: 5, pour obtenir le ((p-méthomy séchyl)phényl]-l cyclopropanedicarboximide-1,2 sous une da cristeux incolores; F. 122-124°C.

On réduit l'imide précédent avec un mélange de borane et de tétrahydrofuranne, comme dans l'exemple 27, pour obtenir le chlorhydrate de [(p-méthoxyméthyl)phényl]-l aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 50

Préparation de l'hexyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On fait réagir le (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane (exemple 36) avec le borohydrure de sodium et l'acide hexanoîque, selon le procédé d'alkylation réductrice décrit par G.W. Gribble et col., Synthesia, 702 (1975), pour obtenir le chlorhydrate d'hexyl-3 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane; F. 182-184°C.



EXEMPLE 51

Préparation de la (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-2

A une suspension de 5,0 g d'hydrure de sodium (dispersion à 50 % dans l'huile minérale), dans 350 ml d'éther et 0,5 ml de méthanol, on ajoute une solution de 24,0 g de p-bromotolylacétate de méthyle, 8,0 g d'acry-lomitrile et 1,0 ml de méthanol, entre 20 et 28°C, en 30 mn. Après avoir agité pendant encore l'h, on ajoute 10 ml de méthanol et on lave la solution éthérée à l'eau. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore la solution filtrée pour obtenir 5,5 g de cristaux jaunes. On recristallise dans l'éthanol pour obtenir 3,50 g de cis-cyano-2-méthoxy-carbonyl-1 (p-tolyl)-1 cyclopropane sous forme de cristaux incolores ; F. 38-91°C.

A une solution de 2,15 g du cyanoester dans 100 ml de tétrahydrofuranne anhydre à 0°C, on ajoute 7,5 ml de borane 1M dans le tétrahydrofuranne. On porte cette solution à reflux pendant 30 mm, puis on la maintienr à la température ordinaire pendant 2 h. On ajoute à la solution refroidie 10 ml d'acide chlorhydrique 6N et on chauffe le solution au biin-maria homillant pendant 15 mm, puis on évapore. On extrait le vés Nús par le fichibromichaus et ca évapore la solution pour obtenir la (p-migli)-1 son-3 picycio[3.1.0]hemanone-2 sous forme d'une huila incolore pri sature une résorption deux l'infrarcuge à 5,90 µm.

Passassion du phloraminate de méthyl-2 (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane On Paprand le procédé de M. Takeda et col., Chem. Pharm.

25 Eull., 26, 2312 (1976) pour faira réagir la (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-2 avec le méthyl-lithium, puis le borohydrure de sodium. Mécompose
l'encès de réactifs avec du méthanol, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique IN,
puis de l'hydroxyde de sodium IN et on évapore la solution pour obtenir un
résidu qu'on dissout dans l'éther. On sèche cette solution sur sulfate de
30 sodium, on filtre et on ajoute au filtrat de l'acide chlorhydrique anhydre.
On filtre la suspension pour obtenir le chlorhydrate de méthyl-2 (p-tolyl)-1
aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

EXEMPLE 53

35

Préparation du (p-chlorophényl)-1 éthyl-4 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

A 4,43 g de (p-chlorophényl)-1 cyclopropanedicarboximide-1,2 dans 100 ml d'éther, on ajoute 16,4 ml de bromure d'éthylmagnésium 2M. On laisse le mélange reposer à la température ordinaire pendant 18 h, puis on le



ormbine à de l'eau. On sèche la solution éthérée sur sulfate de sodium et on évapore pour obtenir 4,05 g d'un semi-solide rose. On cristallise dans l'éther et l'hexane pour obtenir la (p-chlorophényl)-1 éthyl-4 hydroxy-4 aza-3 bicyclo[2-1.0]hexanone-2 sous forme de cristaux incolores ; F. 154-157°C.

On évapore la liqueur mère de la cristallisation ci-dessus pour obtenir la (p-chlorophényl)-1 éthyl-4 hydroxy-4 aza-3 bicyclo[3.1.0]-hexanone-2 sous forme de cristaux incolores ; F. 117-124°C.

On réduit les hydroxylactemes, F. 117-124°C et 154-157°C, avec le borohydrure de sodium dans le méthanol pour obtenir les (p-chloro-phényl)-1 éthyl-4 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexans épimères.

EXEMPLE 54

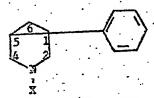
Préparation du chlorhydrate de (p-tolyl)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane

On chauffe dans le benzère pendant environ 50 h un mélange de (p-toly1)-3 A 3-pyrroline, d'iodure de mâthylène et de poudre de cuivre dans un rapport molaire de 1/2/4. On filtre et on évapore la solution pour obtanir le (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]herane.

Bien entendu, divorses modifications peuvent être apporties par l'actus de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent france décuits andquament à titre d'exemples non limitatifs sens sortir de cadre de l'artention.

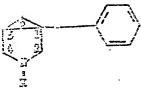
REVENDICATIONS

1. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



od le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en C_1 - C_5 à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en C_1 - C_5 , smifluorométhyle, nitro, smino, acétamido cu hydroxy; X représente un stome d'hydrogène, un modical olkyle à chaîne droite en C_1 - C_8 , un fragment de formule C_1 - C_2 - C_1 , où m est un nombre entier de 1 à 3, et C_1 représente un factical phésyle ou p-fluorobeszoyle; lour rélange racémique, leur image spéculaire as lours sels uon tomiques convenant en pharmacie.

0. Composão Optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils



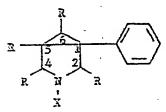
belogenophicyle, alsomymichyle on C_1 - C_6 ou cycloalkyle en C_3 - C_6 , X représente un atoms d'hydrogène, un modical alkyle en C_1 - C_8 à chaîne droite ou un fragment de fermule C_n - C_{11} , où n'est égal à 1, 2 ou 3, et R_1 représente un radical halogénophényle, bis-halogénophényle ou aminophényle; leur milange racémique, leur lingo spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.

30 3. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formuls :



où le fragment phinyla est mone- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en C_1 - C_1 chaîne droite, alcoxy en C_1 - C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy; X représente un radical poloalkyl $(C_3$ - $C_6)$ méthyle, alcényle en C_3 - C_6 ou alcynyle en C_3 - C_6 ; leur mélange racémique, leur image spéculaire et leurs sels non toxiques convenant en pharmacie.

4. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils rit pour formula:



10

25

où le rragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogáno, alkyle en C₁-C₆ à chaîna droite, alcoxy en C₁-C₆, tri-fluoremathyle, misto, muhao, acetemido eu hydroxy; X représente un atome d'hydrogème, un radical alkyle à chaîne droite en C₁-C₈, ou un fragment de douvelo C₁A₂, nà la lot igal à 1, 2 on 3, et R₁ représente un radical phinyle ou p-illemateraple; à représente un atome d'hydrogème ou un radical thighe an C₁-C₃; nous riserve qu'en moins un les symboles R représente un radical chique en radical alkyle an C₁-C₃; nous riserve qu'en moins un les symboles R représente un radical alkyle an C₁-C₃; lour rélange racémique, leur image opiselaime et leare sole son teniques convenint au pharmacia.

5. Camposis opsiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour fournits:

5 H 0

où le fragment phényle est moncsubstitué par un radical alkyle en C₁-C₆;

et % représents un acome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₈.

6. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :



où le fragment phényle est monosubstitué par un radical alkyle en C1-C6 ; ot E1 représente un acce d'hydrogène ou un radical alkyle en C1-C6;

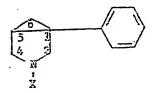


7. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils ont pour formule :

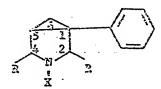
où le fragment phényle est monosubstitué par un radical halogéno, un radical rikyle en C₁-C₆ à chaîne droite, alcoxy en C₁-C₆, trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy; et X représente un fragment labile électronégatif.

8. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formule :

10



oh la frequent chimple est non substitué ou mono- ou disubstitué par un vadicul halogino, alhyle en C₁-C₅ à chaîns droite ou monoramifiée, alcony en C₁-C₅, polificoramichyle, mitro, amino, acitamido ou hydroxy; et X représents un facua d'hydrogème, un radicul alhyle en C₁-C₃ à chaîne droite, ou en frequent de formule C₂N₂n², où n'one égal à 1, 2 ou 3, et R₁ représents an radicul phinyle ou p-filotrobensoyie; cerectérisé en ce qu'il consider à faire riagis un composé de formule:



25

on le fragment phényla est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, ulkyle en C₁-C₅ à chaîns droite ou monoramifiée, alcoxy en C₁-C₆, trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy; K représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle à chaîns dvoite en C₁-C₈ ou un fragment de formule C₁-R₁ où n'est égal à 1, 2 ou 3, et R₁ représente un radical phényle ou p-fluorobenzoyle; et R représente un atome d'hydrogène ou un atome d'oxygène, sous réserve qu'au moins un des symboles R représente un atome d'oxygène; avec un agent réducteur de type hydrume dans un solvant aprotique inerte à una température d'environ -70 à environ 125°C.



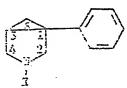
9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'agent réducteur de type hydrure est choisi parmi l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, l'hydrure de lithium et d'aluminium et le diborane; le solvant aprotique inerte est choisi parmi le benzène, le tétrahydrofuranne, l'éther et le toluène; et la température est comprise entre environ 0 et environ 120°C.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'agent réducteur de type hydrure est l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy) aluminium, le solvant aprotique inerte est le benzène et la température est comprise entre environ 25 et environ 80°C.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le composé optiquement actif est le (+) (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

12. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le composé optiquement actif est le (-) (p-toly1)-1 aza-3 bicyclo[3.1.0]hexane.

13. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de Normule :



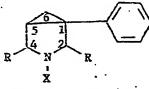
20

15

10

of the fragment pheaple and an analysis of an about on limbetitue par un redical halogine, allegie as $\mathbb{S}_2 - \mathbb{S}_5$ is shade droice on monorcomifiée, alcoxy as $\mathbb{S}_1 - \mathbb{S}_5$, triffuncasitégie, mitro, amino, abétanido ou hydroxy; X représente un atoms d'hydrogène, un madical allegie an $\mathbb{S}_1 - \mathbb{S}_5$ is chaîne droite ou un fragment de formule $\mathbb{S}_n \mathbb{S}_{2n} \mathbb{A}_2$, où most spal à 1, 2 ou 3, et \mathbb{R}_1 représente un radical phényle ou p-fluorobonzoyle; caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule:

30

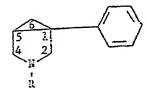


cù le fragment phényle est non cubstitué ou mono- ou disubstitué par un sadical halogeno, un radical alkyle en C₁-C₅ à chaîne droite ou monoramifiée, alcory en C₁-C₆, trifluoromethyle, nitro, amino, acétamida ou hydromy; X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂ à chaîne droite

ou un fragment de formula C H 2n 21 où a est un nombra extlem de l'as, et R représente un radical phényle ou p-fluorobenzoyle; et R représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy, sous réserve qu'au moins un des symboles R représente un radical hydroxy; avec un agent réducteur de type hydrure dans un solvant aprotique inerte, à une température d'environ -70 à environ 125°C.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce qu'on choisit l'agent réducteur de type hydrure parmi l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, l'hydrure de lithium et d'aluminium et le diborane; on choisit le solvant aprotique inerte parmi le benzène, le tétrahydrofurenne, l'éther et le toluène et la température est comprise entre environ 0 et environ 120°C.

15. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formule :



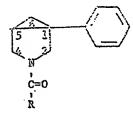
.5

. 5

30

15

of is frequent shangle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un ∞ final halogens, alkyle en $C_2 - C_5$ à cheîne droite ou monoramifiée, alcoxy on $C_1 + C_5$, builing qualityle, mitro, amino, acatomido ou hydroxy; et R représents na radical sychoalhyle on $C_3 - C_5$ ou phinyle; coractérisé en ce qu'il on sinte à foime résgir un composé de formule:



où la fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en C_1 - C_5 à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en C_1 - C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy; et R représente un radical cycloalkyle en C_3 - C_6 ou phényle; avec un agent réducteur de type hydrure dans un solvant aprotique inerte, à une température d'environ -70 à environ 125°C.



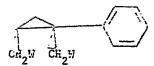
15. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'on choisit l'agent réducteur de type hydrure parmi l'hydrure de sodium et de bis(méthoxy-2 éthoxy)aluminium, l'hydrure de lithium et d'aluminium et le diborane; on choisit le solvant aprotique inerte parmi le benzène, le tétrahydrofuranne, l'éther et le toluène et la température est comprise entre environ 0 et environ 120°C.

17. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formule :

6 5 1 4 2 X

10

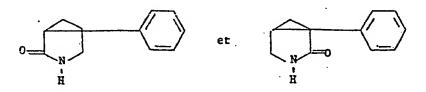
où le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un radical halogéno, alkyle en C_1 - C_5 à chaîne droite ou monoramifiée, alcoxy en C_1 - C_6 , trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy; et X représence un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 - C_8 à chaîne droite ou de fragment de formule C_1 - C_2 - C_3 - C_4 - C_6 -



où l'upprésunte un groupe labile aholsi parmi les tridicaux bromure, chlorure, icduse, méthanesulfoxyloxy et p-toluènesulfoxyloxy; avec le se lide ou un composé de formule XNH2; où X s la même définition que précédemment, dans un solvant approprié, en présence d'un accepteur d'acide et à une température d'environ O à environ 150°C.

13. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'on choisit le solvant approprié parmi un alcanol en C₁-C₆ et on choisit l'accepteur d'acide parmi le carbonate de sodium et l'éthyldisopropylamine.

30 19. Composés optiquement actifs, caractérisés en ce qu'ils correspondent aux formules :



où le lenguent phinyle est non substitué ou mono-pa distiblique par en radical halogéno, alkyle en ${\it C}_1$ - ${\it C}_6$ a chaine droite, alcoxy en ${\it C}_1$ - ${\it C}_6$, nitro, amino, trifluorométhyle, acétamido ou hydroxy; leur mélange racémique et leur image spéculaire.

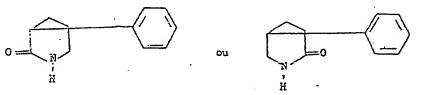
caractérisé en ce qu'il consiste en la (p-tolyl)-1 eze-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-2.

10

20

21. Composé optiquement actif selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'il consiste en la (p-tolyl) aza-3 bicyclo[3.1.0]hexanone-4

22. Procédé pour préparer un composé optiquement actif de formules ;



où le fregnant phényle est non substitué, mono-ou disubstitué par un radical habbyéno, elkyle en C₁-C₆ à chaîne droite, alcoxy en C₁-C₆, nitro, amino, estisluor fréshyle, poétacido ou hydroxy; leur mélange racémique et leur in qu'a apéculaine; paraccérisé en ce qu'il consiste à réduire un ester qu'alquestyitque le formules;

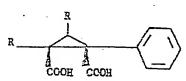


Dù la inignant phényla est non substitué ou mono- ou disubstit comme précédennant défini et R représente un radical alkyle en C_1 - C_6 , avec un agent réducteur approprié, dans un solvant, à une température d'environ O anyiron O°C, pendant environ O a O0°C, pendant environ O0 a O1 a faire réagir le produit de réduction intermédiaire avec un acide minéral.

23. Procédé selon la revendication 22, caractérisé en ce que l'agent réducteur approprié est le diborane, le solvant est le tétrahydro-furanne et l'acide minéral est l'acide chlorhydrique 6N.

Procédé pour dédoubler un composé d

24.



- où R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₆ et le fragment phényle est non substitué ou mono- ou disubstitué par un atome d'hydrogène, un radical halogéno, alkyle en C₁-C₆, alcoxy en C₁-C₆, trifluorométhyle, nitro, amino, acétamido ou hydroxy, en les isomères (+) et (-), caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir ce composé avec une
- 10 (+) ou (-) α(naphtyl-1)éthylamine dans un solvant organique, pour produire un solide, recueillir ce solide, le mettre en suspension dans l'eau, alcaliniser, extraire par l'éther et acidifier.
 - 25. Procédé solon la revendication 24, caractérisé en ce que le solvent organique est le tétrahydrofuranne.
- 25. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que le composé est l'acide (÷) cis(p-tolyl)-l cyclopropanedicarboxylique-1,2.

 27. Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que la composé est l'acide (-) cis(p-tolyl)-l cyclopropanedicarboxylique-1,2.

20. Cherasum médicaments utiles notamment comme analgésiques,

- 19 camposérisés en 28 qu'ils consistent en un composé selon l'une quelconque de cavadication 1 a A.
 - 20. Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles pender tent comme ingrédient actif l'un eu moins des médicaments selon la revendication 20.
- 25 30. Formes pharmeceutiques d'administration des commissers de la revendication 29, caractérisées en ce qu'elles conviennent à l'administration par voie orale ou parencérale.

P. Por Omerican lyanamid

P.Pon BUREAU VANDER HAEGHEN

In P

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:	
☐ BLACK BORDERS	
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES	
☐ FADED TEXT OR DRAWING	
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING	
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES	
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS	
☐ GRAY SCALE DOCUMENTS	
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT	
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY	

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER: ____

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.